Projet de décision d'homologation PRD2016-26

Isolat J de Bacillus mycoides

(also available in English)

Le 28 septembre 2016

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2016-26F (publication imprimée)
H113-9/2016-26F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2016

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant l'isolat J de *Bacillus mycoides* 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que l'isolat J de *Bacillus mycoides*? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques 5
Prochaines étapes 6
Autres renseignements 6
Évaluation scientifique 7
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 7
1.1 Description de la matière active 7
1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active de qualité technique et de ses préparations commerciales 8
1.3 Mode d'emploi 8
1.4 Mode d'action 8
2.0 Méthodes d'analyse 9
2.1 Méthodes d'identification du microorganisme 9
2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches 9
2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du concentré destiné à la fabrication des produits formulés 9
2.4 Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables et non viables) du microorganisme (matière active) et de ses métabolites 10
2.5 Méthodes de détermination des impuretés pertinentes dans le concentré de fabrication 10
2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme 11
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 11
3.1 Sommaire des données relatives à la toxicité et à l'infectivité 11
3.1.1 Études 11
3.1.2 Renseignements additionnels 15
3.1.3 Déclarations d'incident concernant la santé humaine et animale 16
3.1.4 Analyse des dangers 16
3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle, à l'exposition résidentielle et à l'exposition occasionnelle 17
3.2.1 Exposition professionnelle et risques connexes 17
3.2.2 Exposition résidentielle, exposition occasionnelle et risques connexes 17
3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes 18
3.3.1 Aliments 18
3.3.2 Eau potable 18
3.3.3 Risques alimentaires aigus et chroniques pour les sous-populations sensibles 18
3.3.4 Exposition globale et risques connexes 19
3.3.5 Limites maximales de résidus 19
3.4 Effets cumulatifs 20

4.0 Effets sur l'environnement 20
4.2 Effets sur les espèces non ciblées 21
4.2.1 Effets sur les organismes terrestres 22
4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques 24
4.3 Déclarations d'incident lié à l'environnement 26
5.0 Valeur 26
5.1 Examen des avantages 26
5.2 Efficacité contre les organismes nuisibles 26
5.3 Effets nocifs ne concernant pas l'innocuité du produit 27
5.4 Utilisations appuyées 27
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 27
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 27
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé 27
7.0 Résumé 28
7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme issu de la méthode de fabrication 28
7.2 Santé et sécurité humaines 29
7.3 Valeur 29
7.4 Risque environnemental 30
8.0 Projet de décision d'homologation 30
Liste des abréviations 31
Annexe I Tableaux et figures 33
Tableau 1 Profil de toxicité de BmJ TGAI 33
Tableau 2 Profil de toxicité de BmJ WG 34
Tableau 3 Toxicité de BmJ TGAI pour les espèces non visées 35
Tableau 4 Substances de remplacement homologuées, groupées par mode d'action (au mois de décembre 2015) 37
Tableau 5 BmJ – Liste des utilisations soutenues 40
Références 41

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant l'isolat J de *Bacillus mycoides*

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète pour la vente et l'utilisation du produit technique BmJ TGAI et de la préparation commerciale BmJ en granulés mouillables (ci-après BmJ WG), contenant comme matière active de qualité technique l'isolat J de *Bacillus mycoides*, pour la répression partielle ou la répression de certaines maladies fongiques sur les cultures vivrières.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

La section Aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que la section Évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement, ainsi que sur la valeur de BmJ TGAI et de BmJ WG.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA considère que les risques pour la santé ou l'environnement sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides.

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision définitive concernant l'homologation de l'isolat J de *Bacillus mycoides*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'ARLA publiera ensuite un document de décision relatif à l'homologation[4] de l'isolat J de *Bacillus mycoides* dans lequel elle présentera sa décision, les motifs de celle-ci, ainsi qu'un sommaire des commentaires reçus sur le Projet de décision d'homologation et les réponses qu'elle a apportées à ceux-ci.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter le section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que l'isolat J de *Bacillus mycoides*?

L'isolat J de *Bacillus mycoides* est une bactérie à Gram positif que l'on retrouve dans le sol, qui forme des endospores et qui est caractérisée par un mode de croissance unique du rhizoïde sur les milieux solides. Elle dérive d'un microorganisme naturellement présent dans les sols. L'isolat J de *Bacillus mycoides* est la matière active fongicide microbienne que l'on trouve dans la préparation BmJ WG. Cette préparation commerciale est une substance biologique à usage commercial utilisée pour la répression de diverses maladies bactériennes et fongiques sur les plantes vivrières cultivées en serre et en plein champ. BmJ WG s'applique en pulvérisation foliaire au moyen de matériel d'application au sol ou par chimigation. L'application de ce produit sur les feuilles des cultures agricoles sensibles induit une résistance chez la culture hôte, ce qui réduit la maladie chez la plante en déclenchant chez celle-ci ses mécanismes de défense naturels. Le microorganisme lui-même n'a pas d'effet direct sur les pathogènes de la plante, mais des applications préventives peuvent réduire le développement de la maladie chez les cultures sensibles.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de l'isolat J de *Bacillus mycoides* peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que l'isolat J de *Bacillus mycoides* nuise à la santé lorsque BmJ WG est utilisé conformément au mode d'emploi.

Les personnes peuvent être exposées à l'isolat J de *B. mycoides* lorsqu'elles manipulent et appliquent BmJ WG et ingèrent les produits agricoles. Dans l'évaluation des risques pour la santé, plusieurs facteurs importants sont pris en compte :

---

3 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

- les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, la génération de sous-produits toxiques);
- les déclarations d'incident;
- la capacité du microorganisme à causer des maladies ou à entraîner des effets toxiques, d'après les études toxicologiques;
- le degré d'exposition auquel les gens sont susceptibles d'être exposés par rapport à l'exposition déjà subie à d'autres isolats du microorganisme présents dans le milieu naturel.

Les études toxicologiques chez des animaux de laboratoire décrivent les effets possibles sur la santé découlant de l'exposition à de fortes doses, de manière à pouvoir déterminer les risques de pathogénicité, d'infectivité et de toxicité. Lors des essais sur des animaux de laboratoire, la matière active de qualité technique ainsi que la formulation en granulés contenant l'isolat J de *B. mycoides* n'ont présenté aucun signe de maladie ou de toxicité grave.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques alimentaires liés à la consommation d'aliments et d'eau potable ne sont pas préoccupants.

Dans le cadre de l'évaluation préliminaire à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, soit la quantité maximale de résidus qu'on s'attend à retrouver sur les produits alimentaires lorsque le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et appelée limite maximale de résidus (LMR) aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification. Santé Canada fixe les LMR en se fondant sur des critères scientifiques afin de s'assurer de l'innocuité des aliments consommés par les Canadiens.

On s'attend à ce qu'il y ait des résidus de l'isolat J de *B. mycoides* sur les cultures au moment de la récolte, après une application foliaire du produit sur des cultures alimentaires. *Bacillus mycoides* est une bactérie que l'on retrouve dans la plupart des environnements terrestres, sur toute la planète. L'isolat J de *Bacillus mycoides* n'a produit aucun effet nocif (maladie ou toxicité) lorsqu'il a été administré par voie orale à des rats et il ne contient aucun métabolite connu qui serait préoccupant au point de vue toxicologique. Aucun effet nocif n'a été attribué à l'exposition par le régime alimentaire aux populations naturelles de *B. mycoides*. En outre, la probabilité que des résidus de l'isolat J de *B. mycoides* contaminent les approvisionnements d'eau potable, à la suite de son application opérationnelle comme pesticide, est jugée faible. Par conséquent, les risques alimentaires sont jugés faibles et non préoccupants. L'Agence a donc déterminé que la fixation d'une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas requis pour l'isolat J de *B. mycoides*.

Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Le risque estimé lié à l'exposition non professionnelle n'est pas jugé préoccupant.

L'utilisation de BmJ WG est proposée sur les cultures agricoles seulement. Le mode d'emploi figurant sur l'étiquette en ce qui concerne l'application du produit comprend des mises en garde visant à réduire la dérive de pulvérisation. Par conséquent, il est peu probable que les adultes, les jeunes et les tout-petits seront exposés à l'isolat J de *B. mycoides*. Même en cas d'exposition, le risque pour la population générale n'est pas préoccupant, car aucun signe de maladie ou de toxicité n'a été relevé dans les études toxicologiques réalisées avec ce microorganisme.

Risques professionnels liés à la manipulation de BmJ WG

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque BmJ WG est employé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette qui comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui manipulent BmJ WG peuvent être en contact direct avec l'isolat J de *B. mycoides* par voie cutanée, par les yeux ou par inhalation. Pour cette raison, l'étiquette du produit précisera que les travailleurs exposés à la préparation commerciale doivent porter des gants à l'épreuve de l'eau, des lunettes de protection, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un respirateur ou un masque filtrant le brouillard de pulvérisation approuvé par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), ainsi que des chaussures et des chaussettes.

Pour ce qui est de l'exposition occasionnelle, on s'attend à ce qu'elle soit bien inférieure à celle des personnes qui manipulent le produit et des préposés au mélange et au chargement; elle est donc considérée comme négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé découlant d'une exposition occasionnelle ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Que se passe-t-il lorsque BmJ WG est introduit dans l'environnement?

BmJ WG ne devrait pas poser de risques préoccupants pour l'environnement lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Bacillus mycoides est une substance courante dans les sols. L'isolat J de *Bacillus mycoides*, comme toutes les espèces de *Bacillus*, produit des spores en phase dormante appelées endospores dans des conditions environnementales défavorables, ce qui leur permet de survivre à des conditions extrêmes de chaleur et de sécheresse. La capacité de produire des endospores est un facteur important dans la présence généralisée de ces microorganismes dans le sol. Cependant, la plupart des endospores sont sensibles à la lumière et, par conséquent, on ne trouve pas abondamment d'espèces *Bacillus* à la surface des plantes.

Bien que la population de l'isolat J de *B. mycoides* sera supérieure aux concentrations naturelles de cette espèce juste après son application comme pesticide, la population reviendra à ses concentrations naturelles au fil du temps.

Dans les milieux aquatiques, *B. mycoides* peut survivre dans une certaine mesure, compte tenu de sa capacité de produire des endospores robustes et de se lier aux sédiments. Cependant, il est peu probable que les endospores soient en mesure de germer et de se multiplier dans les sédiments. La préparation commerciale, BmJ WG, n'est pas destinée à un usage en milieu aquatique et l'exposition des milieux aquatiques à la dérive de pulvérisation et au ruissellement (après une averse) à la suite d'une application au champ sera probablement peu importante.

D'après les résultats des études en laboratoire avec l'isolat J de *B. mycoides* et un examen critique de l'information contenue dans la littérature scientifique publique, on ne prévoit aucun effet important sur les oiseaux, les mammifères sauvages, les arthropodes aquatiques et terrestres (y compris les abeilles), les plantes et les poissons lorsque BmJ WG est appliqué conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de BmJ WG?

BmJ WG peut retarder ou réduire le besoin de recourir à des fongicides classiques, particulièrement pour les utilisations pour lesquelles il y a peu de produits non classiques.

Il existe plusieurs produits classiques actuellement homologués pour combattre les maladies agricoles sur les tomates, les poivrons, les pommes de terre, l'épinard et la betterave à sucre. Cependant, il existe peu de produits non classiques dont peuvent se prévaloir les agriculteurs, particulièrement pour la production biologique. Exception faite des produits destinés aux tomates, c'est le premier produit à être homologué pour ces utilisations et qui offre un mode d'action par résistance systémique acquise.

Lorsqu'il est utilisé dans un programme de lutte intégrée, le BmJ peut réduire le besoin de recourir à des fongicides classiques, voire retarder l'acquisition d'une résistance aux fongicides classiques.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées qui devraient figurer sur l'étiquette de BmJ WG pour réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Les personnes exposées de façon répétée à de grandes quantités éventuelles de BmJ WG peuvent développer une sensibilité cutanée ou respiratoire. Tous les microorganismes, y compris l'isolat J de *B. mycoides*, contiennent des substances reconnues comme des sensibilisants potentiels. Ainsi, quiconque manipule ou applique ces produits doit porter des gants à l'épreuve de l'eau, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, des lunettes de protection, et un respirateur ou un masque filtrant le brouillard de pulvérisation approuvé par le NIOSH.

Environnement

L'étiquette des préparations commerciales comportera des mises en garde pour l'environnement visant à empêcher la contamination des milieux aquatiques par l'utilisation de BmJ WG, ainsi que des mises en garde indiquant que BmJ WG peut être toxique pour les abeilles.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision définitive concernant l'homologation de l'isolat J de *Bacillus mycoides*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. L'ARLA acceptera les commentaires écrits au sujet de ce projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet de la décision définitive proposée et sa réponse à ceux-ci.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation de l'isolat J de *Bacillus mycoides*, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur la section de l'évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Isolat J de Bacillus mycoides

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active	Isolat J de *Bacillus mycoides*
Fonction	Fongicide biologique utilisé sur les plantes vivrières cultivées en serre et en plein champ
Nom binomial	Isolat J de *Bacillus mycoides*
Désignation taxonomique	
Règne	*Bacteria*
Embranchement	*Firmicutes*
Classe	*Bacilles*
Ordre	*Bacillales*
Famille	*Bacillaceae*
Genre	*Bacille*
Groupe d'espèces	Groupe de *Bacillus cereus*
Espèce	*Mycoides*
Isolat	J
Renseignement sur l'état des brevets	Un brevet américain (USPN 824695 B2) a été délivré pour l'isolat J de *Bacillus mycoides* pour l'induction d'une résistance à la maladie chez les plantes traitées. Aucune demande de brevet canadien n'a été présentée.
Pureté nominale de la matière active	Matière active de qualité technique : minimum de 1×10^{11} spores viables/g Préparation commerciale : minimum de 3×10^{10} spores viables/g
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	La matière active de qualité technique ne renferme aucune impureté ni aucun microcontaminant appartenant à la catégorie des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST). Ce produit doit satisfaire aux normes relatives au rejet de contaminants microbiologiques.

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active de qualité technique et de ses préparations commerciales

Produit technique – BmJ TGAI

Propriété	Résultat
Couleur	Brun
État physique	Poudre
Odeur	Odeur de poisson
Miscibilité	Immiscible
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif pour les contenants en polypropylène haute densité
pH	5,0 à 5,1, à 24 °C
Densité relative	0,540 g/cm^3, à 24 °C

Préparation commerciale – BmJ WG

Propriété	Résultat
Couleur	Brun
État physique	Granulé
Odeur	Odeur de fumée
Miscibilité	Immiscible
Caractéristiques de corrosion	Non corrosif pour les contenants en polypropylène haute densité
pH	6,0 à 24 °C
Densité relative	0,723 à 0,750 g/cm^3, à 24 °C

1.3 Mode d'emploi

BmJ WG s'emploie par application foliaire sur les tomates, les poivrons, les pommes de terre, l'épinard et la betterave à sucre pour la répression partielle ou la répression de certaines maladies. La préparation commerciale est appliquée en concentration de 0,33 g/L dans des volumes de pulvérisation suffisants pour couvrir la culture. On peut l'appliquer à l'aide d'un matériel d'application au sol courant ou par chimigation.

1.4 Mode d'action

La résistance systémique acquise (RSA) est un type de défense induite chez les plantes qui est déclenchée en réponse à une attaque par des agents pathogènes. Ces défenses induites sont de nature biochimique et s'expriment souvent dans toute la plante, ce qui se traduit par une résistance généralisée (c'est-à-dire non spécifique) à l'infection par des agents pathogènes dans des parties de la plante distantes du point d'infection primaire. L'induction de la RSA est caractérisée par une flambée oxydative qui provoque l'accumulation rapide d'espèces actives de l'oxygène comme le peroxyde d'hydrogène, le radical superoxyde et les radicaux hydropéroxyle et hydroxyle. Le peroxyde d'hydrogène participe à plusieurs mécanismes de défense de la plante, mais la RSA agit pour stimuler la production d'enzymes de biosynthèse de l'acide salicylique (AS), ce qui mène à l'accumulation d'AS. Dans le cytosol de la plante, l'AS agit pour réduire le

multimère inactif du non-expresseur des gènes associés à la pathogenèse 1 (NPR1). Le monomère actif de NPR1 est transloqué du cytoplasme au noyau où il interagit avec les facteurs de transcription et active la transcription des gènes reliés à la pathogenèse pour l'expression de la chitinase, de la β-glucanase et de la peroxydase. Les analogues fonctionnels de l'AS, comme l'acibenzolar-S-méthyl peuvent déclencher la monomérisation de NPR1 et une transduction subséquente des signaux en aval de l'AS.

L'application de BmJ aux plantes a pour effet d'activer la RSA d'une manière similaire à l'acibenzolar-S-méthyl. L'induction de la RSA est indépendante de l'AS et dépendante de NPR1.

Bacillus mycoides en lui-même n'a pas d'effet direct sur les agents pathogènes des plantes, mais des applications préventives (avant l'infection ou l'apparition des symptômes de maladie) peuvent réduire l'incidence et la gravité des maladies subséquentes.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'identification du microorganisme

L'isolat J de *B. mycoides* peut être différencié des autres espèces de *Bacillus* basé sur l'analyse de l'ARNr 16S. L'analyse de l'amplification aléatoire de l'ADN polymorphe (RAPD), à l'aide d'amorces spécifiques, permet de différencier le BmJ des autres isolats de *B. mycoides*.

2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches

La souche mère servant à la production de souches utilisables est conservée dans de l'azote liquide. Afin d'assurer l'uniformité, les échantillons de la souche mère sont envoyés pour analyse RAPD et font l'objet d'une vérification microscopique de la pureté par dépose en stries sur une plaque de gélose nutritive. La souche mère est reconstituée à l'aide d'un processus qui comprend de multiples contrôles de pureté.

La culture de travail est préparée à partir de la souche mère et stockée à -25 °C. La morphologie de la colonie de la culture de travail est vérifiée afin d'en confirmer l'identité.

2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du concentré destiné à la fabrication des produits formulés

Les garanties de la matière active de qualité technique et de la préparation commerciale sont exprimées en unités de « spores viables/g ». Des données représentatives pour cinq lots de la matière active de qualité technique et de la préparation commerciale ont été soumises. La méthode de détermination des concentrations de spores viables a été décrite de manière adéquate.

2.4 Méthodes de détermination et de quantification des résidus (viables et non viables) du microorganisme (matière active) et de ses métabolites

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, il existe des méthodes appropriées pour énumérer les spores viables et distinguer cet agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) des autres espèces de *Bacillus* et des autres souches de *B. mycoides.*

2.5 Méthodes de détermination des impuretés pertinentes dans le concentré de fabrication

Les procédures d'assurance de la qualité utilisées pour limiter la contamination des microorganismes pendant la fabrication de BmJ TGAI et de BmJ WG sont acceptables. Ces procédures comprennent la stérilisation de tous les équipements et des milieux, ainsi que l'échantillonnage fréquent de la culture souche et des lots de production pour en déterminer la pureté et la contamination.

L'absence de pathogènes humains et de concentrations inférieures au seuil de microorganismes contaminants a été démontrée lors de l'évaluation préliminaire microbienne de lots de BmJ TGAI par des méthodes standards de détection et de comptabilisation des contaminants microbiens préoccupants, ainsi qu'à partir des résultats d'essais de toxicité chez la souris. Bien que des limites de contamination microbienne n'aient pas été proposées, tous les lots de BmJ TGAI doivent respecter les limites établies dans le document de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur les contaminants microbiens des produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43].

Compte tenu de la relation entre BmJ et les membres du groupe *Bacillus cereus*, des analyses additionnelles ont été réalisées pour détecter la β-exotoxine, les entérotoxines de type *B. cereus* et la toxine émétique qui sont associées avec d'autres membres du groupe *B. cereus*. Bien que ne faisant pas partie du programme d'assurance de la qualité de routine, un essai sur des larves de la mouche domestique a démontré l'absence de β-exotoxine dans des lots de BmJ TGAI. Divers tests (par exemple, essais immunologiques, analyse de la réaction en chaîne de la polymérase [PCR] et technique de PCR avec transcriptase inverse [RT-PCR]) ont permis de constater que BmJ possède les gènes de l'entérotoxine non hémolytique (NHE) et, dans certaines conditions, produit la NHE quoiqu'à des concentrations beaucoup plus faibles que ce que produit *B. cereus*. Cependant, la NHE n'est pas présente à des concentrations détectables lorsque BmJ WG est produit conformément aux méthodes de fabrication proposées et dilué aux doses d'application au champ. L'isolat J de *B. mycoides* possède également le gène de l'entérotoxine T (BceT). Toutefois, on ne sait pas si le gène est transcrit et, si c'est le cas, si BceT contribue aux maladies d'origine alimentaire. Toutefois, le risque que représentent les toxines NHE et BceT pour la santé humaine est faible, car le poids de la preuve démontre que l'AMLA n'a pas la capacité de causer des effets sur la santé comme ceux que produit *B. cereus* (symptômes diarrhéiques d'intoxication alimentaire).

2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme

La stabilité de BmJ TGAI et de BmJ WG à l'entreposage a été évaluée à 4 °C et 25 °C, respectivement. D'après les données sur la stabilité à l'entreposage, l'étiquette de BmJ WG doit indiquer que le produit doit être entreposé à une température inférieure à 25 °C pour un maximum de six mois à compter de la date de fabrication.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire des données relatives à la toxicité et à l'infectivité

3.1.1 Études

L'ARLA a réalisé un examen détaillé des études toxicologiques présentées à l'appui des demandes d'homologation de BmJ TGAI et de BmJ WG.

Les études présentées pour répondre aux exigences liées à l'évaluation des risques associés à la matière active de qualité technique, c'est-à-dire BmJ TGAI, comprenaient des études sur la toxicité et la pathogénicité aiguës par voie orale, sur la toxicité et la pathogénicité aiguës par voie pulmonaire et sur l'infectivité aiguë par injection intraveineuse.

Dans une étude de pathogénicité et de toxicité aiguë par voie orale, des groupes de rats Sprague-Dawley âgés d'environ 7 semaines (12/sexe) ont été exposés par gavage oral à l'isolat J de *B. mycoides* (BmJ TGAI) à raison de $6{,}3 \times 10^7$ unités formatrices de colonie (UFC)/rat. Les animaux ont été observés fréquemment le jour de l'administration de la dose et une fois par jour par la suite pendant 21 jours. Des échantillons de matières fécales et d'urine ont été placés sur plaque pour isolation de l'AMLA le jour 0, puis tous les 24 à 72 heures, puis le jour 14. Des échantillons de tissu et de sang prélevés lors de sacrifices intérimaires parmi les animaux du groupe ayant reçu la substance à l'essai active ont été cultivés aux jours 3 et 7, tandis qu'au jour 14 le contenu des reins et du cæcum seulement et au jour 21 le contenu du cæcum seulement ont fait l'objet d'analyses. La substance à l'essai a été isolée des échantillons fécaux jusqu'au jour 14, a présenté une concentration maximale à 24 heures, puis a décliné à 660 UFC/g au jour 14. Dans les échantillons d'urine, la concentration maximale a été atteinte au jour 0 avec $4{,}3 \times 10^4$ UFC/mL, et aucune concentration n'a été détectée au jour 14. Le contenu du cæcum chez tous les animaux du groupe d'essai présentait de faibles concentrations d'AMLA détectables le jour 3, aucun animal ne présentait d'AMLA détectable au jour 7, une femelle présentait une concentration < 100 UFC/g au jour 14 et aucun animal ne présentait d'AMLA détectable au jour 21. Au jour 3, une femelle présentait une concentration < 100 UFC/g dans les échantillons de cerveau et de rein, et un mâle présentait une concentration < 100 UFC/g dans les ganglions lymphatiques mésentériques. Au jour 7, aucun tissu ne présentait d'AMLA viable. Au jour 14, seuls les reins ont été analysés; un mâle et une femelle présentaient une concentration < 100 UFC/g dans les tissus rénaux. Aucune anomalie n'a été observée à l'autopsie au jour 21. On n'a observé aucun signe de toxicité, d'infectivité ou de pathogénicité.

On n'a pas établi que la clairance suivait un mode bien défini. Les doses administrées étaient inférieures aux concentrations recommandées, et ce ne sont pas tous les tissus qui ont été échantillonnés pour détecter l'AMLA jusqu'au jour 21.

Dans une étude de pathogénicité et de toxicité aiguë par voie pulmonaire, des groupes de rats CD âgés d'environ 6 semaines (12/sexe) ont été exposés par voie intratrachéale à une suspension lavée de spores d'isolat J de *B. mycoides* (BmJ TGAI). Au cours d'une expérience préliminaire d'administration de dose, une concentration de 5×10^8 UFC/rat (BmJ TGAI non lavée) a été administrée par voie intratrachéale et 2 animaux sur 6 étaient morts dans les 26 heures. La substance à l'essai a subséquemment été lavée et une autre étude préliminaire n'a démontré aucune mortalité ou signe clinique, de sorte que l'étude principale a été réalisée à l'aide de la matière d'essai lavée. La confirmation, par l'installation d'essai, de la viabilité de la substance d'essai lavée a fait en sorte que les animaux ont reçu une dose de $1,1 \times 10^8$ UFC/animal. Les animaux ont été observés deux fois par jour en semaine et une fois par jour les fins de semaine afin de déceler la mortalité et les signes d'effets pharmacologiques et/ou toxiques, sur une période de 35 jours. Aucun effet anormal sur la santé générale n'a été observé. Les échantillons de tissu et de sang ont été prélevés sur les animaux sacrifiés à divers moments, et ont été cultivés aux jours 0, 7, 21 et 35. Certains animaux traités présentaient une pigmentation des poumons (rouge, pâle ou grise) à l'autopsie. Au jour 7, on a constaté une pigmentation des poumons chez 3 rats traités sur 6, chez 5 sur 6 au jour 21 et chez 3 sur 6 au jour 35. Un mâle présentait des foyers rouges aux poumons au jour 7. Le poids des organes par rapport au poids corporel, dans le cas des poumons et des ganglions lymphatiques, avait augmenté de façon appréciable chez les mâles traités aux jours 7 et 35, et chez les femelles au jour 21, par rapport aux animaux témoins. Le poids de la rate chez les mâles traités avait diminué de façon appréciable au jour 21, mais il avait augmenté de façon appréciable au jour 35. Au jour 21, le poids du foie avait augmenté de façon appréciable chez les femelles traitées. Aucun AMLA vivant n'a été récupéré dans le sang chez les animaux soumis à l'essai. Dans les poumons des animaux traités, le taux de récupération approchait la dose administrée au jour 21, présentait un déclin appréciable seulement au jour 35, puis approchait seulement une réduction logarithmique. De faibles quantités de substance d'essai vivante ont été trouvées dans la rate, le foie, le contenu du cæcum et les reins, ce qui indique une clairance partielle de la substance d'essai. Un mâle présentait 244 UFC dans des échantillons de tissu du cerveau au jour 7, tandis que trois femelles aux jours 0 ou 7 présentaient une concentration similaire, ce qui est probablement un artefact de la méthode d'échantillonnage. Des échantillons chauffés (70 °C, 10 minutes) pour certains types de tissu présentaient des concentrations légèrement élevées ou des cellules viables juste au-delà de la limite de détection, alors que l'analyse standard sur plaques n'a rien détecté, mais pour d'autres types de tissu, l'inverse était vrai et la récupération après le chauffage était habituellement plus faible. De tels traitements thermiques n'ont donc pas été utiles pour déterminer la présence de cellules végétatives, par rapport à la présence de spores ayant survécu à la dose administrée. Le traitement thermique peut permettre de rendre certaines spores plus facilement cultivables, qui autrement ne pourraient croître facilement sur le milieu de culture choisi. L'isolat J de *Bacillus mycoides* n'est ni infectieux ni toxique lorsqu'il est instillé par voie intratrachéale à raison de $1,1 \times 10^8$ UFC/rat. Aucun mode de clairance n'a été établi. Bien que la toxicité causant la mortalité, d'après l'analyse préliminaire, n'ait pas été expliquée, il y a lieu de noter qu'une procédure de lavage est incluse dans la fabrication de BmJ TGAI .

Dans une étude de toxicité aiguë par voie pulmonaire, des groupes de rats Sprague-Dawley âgés de 9 semaines (3/sexe) ont été exposés par voie intratrachéale à BmJ TGAI ($1,6 \times 10^{11}$ UFC/g) dans 0,1 mL de solution saline tamponnée au phosphate, à une dose de 10^8 UFC/animal. Les animaux ont ensuite été observés durant au plus 48 heures. Aucun signe clinique lié au traitement ni aucun changement de poids corporel n'ont été constatés. La dose létale à 50 % (DL_{50}) aiguë pulmonaire de 48 heures pour les rats est > 10^8 UFC/animal. D'après ces résultats, BmJ TGAI présente une faible toxicité chez le rat.

Dans une étude de pathogénicité et de toxicité aiguë par voie intraveineuse, des groupes de rats Sprague-Dawley âgés d'environ 7 à 8 semaines (21/sexe) ont été exposés par voie intratrachéale à BmJ TGAI à une dose de $1,0 \times 10^7$ UFC/rat. Les animaux ont été observés fréquemment le jour de l'administration, puis une fois par jour pendant 58 jours, pour déceler la mortalité et les signes de toxicité. Des échantillons de tissu et de sang prélevés sur des animaux sacrifiés à diverses périodes de l'étude ont été cultivés aux jours 0, 3, 7, 21, 34, 42 et 58. Aucun signe clinique anormal n'a été observé chez les animaux, sauf chez un seul mâle qui présentait une horripilation, une activité diminuée et une émaciation à partir du jour 21, signes qui devenaient de moins en moins graves, et l'animal avait récupéré au jour 58. Le rat mâle présentant des signes cliniques avait également connu une perte de poids importante qui coïncidait avec les symptômes, tandis qu'une rate présentait une faible perte de poids au jour 21, et six autres rates présentaient une légère perte de poids au jour 28, mais avaient récupéré au jour 34. Le poids du cerveau chez les femelles était notablement plus élevé. La substance d'essai a été isolée dans le sang d'un animal seulement au jour 0. Au jour 3, 3 animaux sur 6 présentaient une concentration d'AMLA détectable dans les poumons, les reins, la rate et/ou les ganglions lymphatiques mésentériques, les concentrations les plus élevées se trouvant dans le foie et la rate. Au jour 7, la substance avait été détectée chez 6 animaux sur 6, et un mâle présentait de faibles concentrations dans le cerveau et le sang. Au jour 21, la substance a été détectée chez 4 animaux sur 6 dans divers tissus, mais non dans les reins, le cerveau ou le sang. Au jour 42, la substance a été détectée chez 4 animaux sur 6 dans le foie et/ou la rate, et un mâle présentait une faible concentration détectée dans les tissus cérébraux. Au jour 58, 1 animal sur 6 présentait une faible concentration détectée dans le foie, la rate et les tissus cérébraux. Une analyse de régression des données a indiqué que la clairance était probablement > 120 jours pour les tissus du foie et de la rate. Les concentrations détectées dans les tissus cérébraux étaient de 1 UFC au jour 7 sur l'une des plaques en triple, de 2 UFC au jour 42 sur l'une des plaques en triple et de 3 UFC au jour 58 sur l'une des plaques en triple, toutes provenant d'échantillons non dilués. Aucune anomalie n'a été observée à l'autopsie jusqu'au jour 58. L'isolat J de *B. mycoides* n'est pas toxique, ni infectieux, ni pathogène lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse à raison de $1,0 \times 10^7$ UFC/rat; un mode de clairance a été établi.

Les études présentées pour répondre aux exigences touchant l'évaluation des risques pour la santé dus à la préparation commerciale (BmJ WG) comprenaient des études de toxicité par voie orale, de toxicité par inhalation (demande d'exemption), de toxicité par voie cutanée, d'irritation cutanée et d'irritation oculaire.

Dans une étude de toxicité aiguë par voie orale, trois rates Sprague-Dawley que l'on avait fait jeûner ont reçu une dose unique par gavage oral de BmJ WG dilué à 40 % dans de l'eau désionisée, à raison de 12,5 mL/kg pour donner une concentration de 5 000 mg/kg poids corporel (p.c.). La dose résultante d'isolat J de *B. mycoides* était d'environ $3,0 \times 10^{10}$ UFC/animal. Les animaux ont été observés pendant 14 jours. Tous les animaux ont survécu et semblaient normaux pendant toute l'étude. Tous les animaux avaient augmenté leur poids de façon normale pendant toute l'étude. Aucune anomalie observable n'a été relevée à l'autopsie. La DL_{50} aiguë par voie orale pour BmJ WG chez les rates est > 5 000 mg/kg p.c.

Une justification de demande d'exemption a été présentée pour la toxicité par inhalation. *Bacillus mycoides* est répandu de façon généralisée et se trouve probablement dans tous les types de sols et les eaux de surface. L'exposition à cette substance sur les produits alimentaires est courante, et aucun effet sur la santé n'est connu, comme l'a démontré un examen de la littérature. Cependant, la fermentation et la production d'une préparation de spores concentrée n'est pas considérée comme une exposition naturelle, et donc on ne peut déduire que l'inhalation ne présente pas de problème d'après un tel examen de la littérature portant sur l'exposition naturelle. On sait que les espèces de *Bacillus* dans le sol produisent de grandes quantités d'enzymes de dégradation, comme les protéases, utiles pour l'utilisation de diverses sources d'aliments. Certaines d'entre elles ont été fabriquées de façon industrielle pour des produits comme les nettoyeurs de tuyauterie et les détergents à lessive. Il est probable que la mortalité et les lésions pulmonaires observées dans l'étude fournie sur la pathogénicité et la toxicité par voie pulmonaire (essai préliminaire avec des spores non lavées) et l'irritation oculaire grave constatée dans une étude aiguë de l'irritation oculaire sont le résultat de ces enzymes. Une étude de toxicité aiguë par inhalation réalisée avec la préparation commerciale n'est pas requise, car les risques d'inhalation de l'isolat J de *B. mycoides* ont été caractérisés adéquatement dans l'étude de toxicité aiguë par voie pulmonaire réalisée avec BmJ TGAI comme substance d'essai.

Dans une étude de toxicité aiguë par voie cutanée, des groupes de jeunes rats adultes Sprague-Dawley (5/sexe) ont été exposés par voie cutanée à 5 050 mg/kg de BmJ WG contenant $3,0 \times 10^{10}$ UFC/g d'isolat J de *B. mycoides*, humecté avec 1 g/mL d'eau désionisée, pendant 24 heures, sur une surface dorsale greffée représentant environ 10 % de la superficie totale du corps. Après l'exposition, les animaux ont été observés pendant 14 jours. Tous les animaux ont survécu, ont pris du poids, semblaient normaux et ne présentaient aucun signe d'irritation cutanée pendant toute l'étude. Les animaux ne présentaient aucun signe d'alopécie sur le site d'exposition jusqu'au jour 1 pour les mâles et au jour 7 pour les femelles. Aucune anomalie observable n'a été constatée chez aucun animal à l'autopsie. La DL_{50} cutanée pour les rats mâles et femelles est > 5 050 mg/kg p.c.

Dans une étude d'irritation cutanée primaire, des lapins néo-zélandais blancs (deux mâles et une femelle) ont été exposés par voie cutanée à 0,5 g de BmJ WG, contenant $3,0 \times 10^{10}$ UFC/g d'isolat J de *B. mycoides*, dans 0,5 mL d'eau désionisée, pendant 4 heures sur une surface corporelle d'environ 2,5 cm^2. Les animaux ont été observés à 1, 24, 48 et 72 heures après le retrait du timbre. L'irritation a été cotée selon la méthode de Draize. Aucun érythème ou œdème cutané n'a été constaté chez quelque animal que ce soit après 1, 24, 48 ou 72 heures. L'indice d'irritation primaire était 0 (zéro). BmJ WG n'est pas irritant pour la peau.

Dans une étude d'irritation oculaire primaire, une quantité de 0,1 g de BmJ WG contenant $3,0 \times 10^{10}$ UFC/g d'isolat J de *B. mycoides*, dans la forme fournie, a été instillée dans le sac conjonctival de l'œil droit de lapins néo-zélandais blancs (deux mâles et une femelle). Les animaux ont été observés à 1, 24, 48 et 72 heures après l'instillation de la substance d'essai. L'irritation a été cotée selon la méthode de Draize et classée selon le système de Kay et Calandra. Aucune iritis cornéenne n'a été constatée chez les lapins pendant toute l'étude. L'opacité de la cornée a été constatée chez tous les lapins immédiatement après l'exposition, mais elle était disparue après 24 heures. L'irritation conjonctivale positive (cote ≥ 2) a été constatée chez 3 lapins sur 3, 24 heures après l'instillation de la substance d'essai, et elle s'était résorbée après 48 heures. La cote moyenne maximale a été de 52,0 (cote maximale possible = 110) une heure après l'instillation de la substance d'essai, avec des cotes moyennes de 6,0 après 24 heures, 4,0 après 48 heures et 0,0 après 72 heures. Des taches de fluorescéine ont été observées dans les yeux de tous les lapins traités après 24 heures, mais pas après 72 heures. BmJ WG est gravement irritant pour les yeux.

Ces études sont résumées aux tableaux 1 et 2 de l'annexe I.

3.1.2 Renseignements additionnels

Une recherche réalisée dans la base de données PubMed du National Center for Biotechnology Information (NCBI) à l'aide des mots clés *Bacillus mycoides*, pathogène, infection, toxique ou humain a permis de trouver trois articles. *Bacillus mycoides* était la substance en cause dans un cas aigu d'endophtalmie après un traumatisme oculaire, ainsi que dans un cas d'endophtalmie endogène ayant causé un décollement irréparable de la rétine. De plus, *B. mycoides* a été isolé dans des échantillons d'aliments associés à un incident d'empoisonnement alimentaire, et dans lequel deux personnes avaient eu de la diarrhée, des crampes abdominales et de la fièvre. Aucun échantillon clinique de ces cas n'était disponible pour des essais. On n'a pas pu déterminer de façon définitive que *B. mycoides* était la cause de l'empoisonnement alimentaire.

Bacillus mycoides est l'une des 10 espèces qui composent le groupe de *B. cereus*, les autres étant *B. cereus, Bacillus anthracis, Bacillus thuringiensis, Bacillus pseudomycoides, Bacillus weihenstephanensis, Bacillus cytotoxicus, Bacillus gaemokensis, Bacillus manliponesis* et *Bacillus toyonensis*. Les membres de ce groupe sont connus pour produire des métabolites toxiques, y compris les entérotoxines hémolysine B (HBL), la NHE, la cytotoxine cytK (CytK), la BceT et l'entérotoxine FM (EntFM), qui sont associées aux symptômes diarrhéiques de l'empoisonnement alimentaire. La toxine émétique céréulide est associée au vomissement en cas d'empoisonnement alimentaire. L'exotoxine à trois protéines est associée à l'anthrax (il est reconnu que *B. mycoides* ne produit pas cette toxine). Des analyses ont été réalisées afin d'étudier dans quelle mesure l'isolat J de *B. mycoides* peut produire ces entérotoxines et ces toxines émétiques. On a trouvé que l'isolat J de *B. mycoides* a le potentiel génétique de produire les entérotoxines NHE et BceT. De plus, on a confirmé que l'AMLA produit l'entérotoxine NHE dans certaines conditions. Cependant, la NHE n'a pas été détectée dans BmJ WG. De plus, bien qu'une tentative ait été faite pour détecter les produits de transcription de l'ARNm de l'entérotoxine BceT produits par l'AMLA, les résultats n'ont pas été concluants.

3.1.3 Déclarations d'incident concernant la santé humaine et animale

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à un produit antiparasitaire, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Des renseignements sur ces incidents sont disponibles sur le site Web de l'ARLA. L'isolat J de *B. mycoides* est une nouvelle matière active en attente d'homologation en vue de son utilisation au Canada. Aucun incident touchant la santé humaine ou animale et mettant en cause la matière active n'a été déclaré à l'ARLA.

3.1.4 Analyse des dangers

La base de données soumise à l'appui de l'homologation de BmJ TGAI et BmJ WG a été examinée aux points de vue de la santé humaine et de l'innocuité, et elle a été jugée suffisamment exhaustive.

BmJ TGAI était très faiblement toxique et ni infectieuse ni pathogène pour les rats lorsqu'elle était administrée par voie orale, pulmonaire ou intraveineuse.

BmJ WG n'était pas toxique par les voies orale ou cutanée et n'était pas irritant pour la peau des lapins. BmJ était gravement irritant pour les yeux des lapins.

Même si aucune déclaration d'incident lié à une hypersensibilité chez des travailleurs n'a été soumise, la mise en garde « SENSIBILISANT POTENTIEL » figurera sur l'étiquette de la matière active de qualité technique et de la préparation commerciale, parce qu'on sait que tous les microorganismes sont capables de produire des substances susceptibles de déclencher des réactions allergiques après une exposition répétée à de fortes concentrations.

Aucune étude plus poussée sur la toxicité chronique et la toxicité subchronique n'était nécessaire vu la faible toxicité orale et cutanée aiguë de la préparation commerciale et vu l'absence de tout signe d'infectivité, de toxicité ou de pathogénicité chez les animaux de laboratoire traités avec celle-ci dans le cadre d'essais de toxicité et d'infectivité aiguës par voie orale, par voie pulmonaire et par voie intraveineuse de niveau I.

Dans la documentation scientifique, rien n'indique que l'isolat J de *B. mycoides* peut causer des effets nocifs sur le système endocrinien des animaux. D'après le poids de la preuve liée aux données dont on dispose, on ne prévoit aucun effet nocif de l'isolat J de *B. mycoides* sur le système endocrinien et le système immunitaire.

3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle, à l'exposition résidentielle et à l'exposition occasionnelle

3.2.1 Exposition professionnelle et risques connexes

Les préposés à l'application, au mélange et au chargement ainsi que les utilisateurs qui manipulent le produit conformément au mode d'emploi peuvent y être exposés, principalement par contact avec la peau, les yeux et par inhalation, le contact cutané et l'inhalation étant les principales sources d'exposition. Puisque la peau intacte agit comme une barrière naturelle à l'invasion microbienne de l'organisme, l'absorption cutanée est possible seulement si la peau est entaillée, si le microorganisme est un pathogène doté de mécanismes lui permettant de pénétrer ou d'infecter la peau ou si des métabolites sont produits et peuvent être absorbés par la peau. L'isolat J de *B. mycoides* n'est pas réputé être un pathogène infectant les blessures cutanées, et il ne renferme aucun métabolite secondaire toxique connu. Rien n'indique qu'il pourrait traverser la peau intacte des personnes en santé. En outre, les essais de toxicité menés avec BmJ TGAI et BmJ WG n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité après une exposition par voie orale, pulmonaire ou cutanée. Les études présentées au sujet de l'irritation oculaire et cutanée causée par BmJ WG ont démontré que celui-ci causait une grave irritation oculaire, mais aucune irritation cutanée. Des mises en garde figureront sur l'étiquette afin d'aviser les utilisateurs du risque d'irritation oculaire grave, et l'étiquette indiquera également que les utilisateurs seront tenus de porter des lunettes de protection.

Bien que la toxicité cutanée est jugée minime dans le cadre de l'utilisation proposée pour le profil d'emploi de la préparation commerciale, l'ARLA part du principe que tous les microorganismes contiennent des substances qui peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, peu importe les résultats obtenus lors des essais de sensibilisation. Ainsi, quiconque manipule ou applique BmJ WG doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, des gants à l'épreuve de l'eau, des lunettes de protection, et un respirateur ou un masque filtrant le brouillard de pulvérisation approuvé par le NIOSH. En outre, tous les travailleurs ne portant pas de protection ne pourront entrer dans les lieux fermés (y compris les serres) où BmJ WG a été manipulé ou appliqué, tant que le produit pulvérisé n'a pas séché.

Les mises en garde figurant sur les étiquettes, les restrictions et les mesures d'atténuation des risques sont adéquates pour protéger les utilisateurs de BmJ WG, et on prévoit que le risque professionnel dû à l'utilisation de ce produit est faible.

3.2.2 Exposition résidentielle, exposition occasionnelle et risques connexes

Dans l'ensemble, l'ARLA ne s'attend pas à ce que l'exposition résidentielle et l'exposition occasionnelle posent des risques inacceptables, car la toxicité et la pathogénicité de BmJ TGAI et BmJ WG sont faibles, et l'on suppose que les spécialistes de la lutte antiparasitaire respecteront les mises en garde figurant sur l'étiquette lorsqu'ils utiliseront BmJ WG.

Par ailleurs, *B. mycoides* est une espèce ubiquiste dans l'environnement, et on ne prévoit pas que l'utilisation de BmJ WG entraîne une augmentation soutenue de l'exposition occasionnelle par rapport à l'exposition aux concentrations naturelles. Par conséquent, on s'attend à ce que le risque pour la santé des nourrissons et des enfants soit faible.

3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

3.3.1 Aliments

Bien que le profil d'emploi proposé puisse entraîner une exposition par le régime alimentaire, en raison de la présence possible de résidus dans ou sur les denrées agricoles, on prévoit que le risque alimentaire est faible et n'est pas préoccupant pour la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, ou encore les animaux. Comme l'isolat J de *B. mycoides* n'a présenté aucune pathogénicité, infectivité ou toxicité par voie orale à la dose maximale d'essai dans l'étude de toxicité/infectivité aiguë par voie orale de niveau I, et BmJ WG ne contient pas de toxines pouvant affecter les mammifères, selon les connaissances actuelles. De plus, compte tenu de la faible toxicité de l'AMLA et de l'absence d'indications d'infectivité, de toxicité ou de pathogénicité chez les animaux de laboratoire traités lors des études de toxicité et d'infectivité aiguës par voie orale et respiratoire et par intraveineuse, les études de niveau supérieur sur l'exposition chronique et subchronique par le régime alimentaire ne sont pas nécessaires. Il n'y a donc pas de risques chroniques préoccupants associés à l'exposition par le régime alimentaire de la population générale et des sous-populations sensibles, comme les nourrissons et les enfants.

3.3.2 Eau potable

On ne prévoit pas que l'exposition à l'isolat J de *B. mycoides* présentera des risques pour la santé par l'eau potable, car l'exposition sera inférieure aux doses d'application opérationnelle et aucun effet nocif n'a été observé dans les essais de toxicité aiguë par voie orale de niveau I et les essais d'infectivité. Les étiquettes de la préparation commerciale comportent également des instructions informant les utilisateurs de ne pas contaminer les eaux d'irrigation, les réserves d'eau potable ou les habitats aquatiques lorsqu'ils nettoient l'équipement ou éliminent les déchets. Il est également demandé aux utilisateurs de prévenir le rejet des effluents et des eaux de ruissellement provenant des serres où ce produit est présent, afin de ne pas contaminer les lacs, les cours d'eau, les étangs et les autres plans d'eau. De plus, on s'attend à ce que le traitement de l'eau potable par les municipalités réduise le transfert de résidus à l'eau potable.

3.3.3 Risques alimentaires aigus et chroniques pour les sous-populations sensibles

Il n'est généralement pas possible de calculer les doses aiguës de référence et les doses journalières admissibles qui permettraient de prévoir les effets aigus et à long terme des agents microbiens dans la population générale ou les sous-populations qui pourraient y être sensibles, en particulier les nourrissons et les enfants. La méthode de la dose unique (danger maximal) dans les essais sur les AMLA est suffisante pour obtenir une évaluation générale raisonnable du risque si aucun effet nocif significatif (absence de critère d'effet préoccupant en ce qui concerne la toxicité, l'infectivité et la pathogénicité aiguës) n'est constaté dans les essais de toxicité et

d'infectivité aiguës. D'après tous les renseignements et toutes les données disponibles sur les dangers, l'ARLA conclut que l'isolat J de *B. mycoides* est de faible toxicité, qu'il n'est ni pathogène ni infectieux pour les mammifères, et que les nourrissons et les enfants ne sont probablement pas plus sensibles à cet AMLA que la population générale. Il n'existe donc aucun effet de seuil préoccupant et, par conséquent, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais plus approfondis (doses multiples). Il n'est pas non plus nécessaire d'appliquer des facteurs d'incertitude afin de tenir compte de la variabilité intraspécifique et interspécifique, des facteurs de sécurité ou des marges d'exposition. Enfin, les études suivantes ne s'appliquent pas pour cet AMLA : analyse détaillée des profils de consommation alimentaire des nourrissons et des enfants, étude de la vulnérabilité particulière de ces sous-populations aux effets de l'AMLA (y compris les effets neurologiques de l'exposition prénatale ou postnatale) et étude des effets cumulatifs chez les nourrissons et les enfants de l'AMLA et d'autres microorganismes homologués ayant le même mécanisme de toxicité. En conséquence, l'ARLA n'a pas appliqué de marge d'exposition (marge de sécurité) dans son évaluation des risques pour la santé humaine liés à l'isolat J de *B. mycoides*.

3.3.4 Exposition globale et risques connexes

D'après les résultats des essais sur la toxicité et l'infectivité et d'après d'autres renseignements pertinents contenus dans les dossiers de l'ARLA, aucun effet nocif ne découlera de l'exposition globale aux résidus de l'isolat J de *B. mycoides* pour la population générale au Canada, y compris les nourrissons et les enfants, si la préparation commerciale est employée conformément aux indications figurant sur son étiquette. Cela inclut toutes les expositions alimentaires prévues (aliments et eau potable) et toutes les autres expositions non professionnelles (par voie cutanée et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. De plus, peu d'effets nocifs découlant de l'exposition à d'autres isolats de *B. mycoides* présents dans l'environnement ont été signalés. Même si l'utilisation de BmJ WG devait faire augmenter l'exposition à cette matière active, cela n'entraînerait pas d'accroissement des risques pour la santé humaine.

3.3.5 Limites maximales de résidus

Dans le cadre de l'évaluation préliminaire à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus qu'on s'attend à retrouver sur les produits alimentaires lorsque le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et appelée limite maximale de résidus (LMR) aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification. Santé Canada fixe des LMR établies scientifiquement pour faire en sorte que les aliments offerts au Canada soient sûrs.

Bacillus mycoides est un organisme commun et omniprésent dans le sol. On s'attend aussi à ce que des résidus de l'isolat J de *B. mycoides* soient présents sur les cultures traitées et destinées à la consommation humaine au moment de la récolte, car la matière active est constituée de structures résistantes en état de dormance (spores) qui sont beaucoup plus persistantes dans l'environnement que les cellules végétatives. L'ARLA a donc employé une démarche fondée sur

le risque pour déterminer si une LMR était requise pour ce microorganisme. Même si l'on a montré que l'isolat J de *B. mycoides* est en mesure de produire les entérotoxines NHE et BceT, le risque pour la santé humaine, dû à l'exposition par le régime alimentaire à BmJ WG, est faible, car le poids de la preuve montre que l'AMLA n'a pas la capacité de causer des empoisonnements alimentaires du type provoqué par *B. cereus*. De manière plus précise, aucun effet nocif n'a été observé dans l'étude de pathogénicité et de toxicité aiguë par voie orale réalisée avec l'isolat J de *B. mycoides*, ou encore dans l'étude de toxicité aiguë par voie orale réalisée avec BmJ WG; aucun effet nocif dû à l'exposition alimentaire n'a été attribué de manière définitive aux populations naturelles de *B. mycoides*. BmJ WG ne contient pas de toxines pouvant affecter les mammifères. De plus, la probabilité que des résidus contaminent des sources d'approvisionnement en eau potable est faible et non préoccupante. L'Agence a donc déterminé que l'établissement d'une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas requis pour l'isolat J de *B. mycoides*.

3.4 Effets cumulatifs

L'ARLA a examiné toutes les données existantes concernant les effets cumulatifs des résidus et d'autres substances ayant un mécanisme de toxicité semblable. L'ARLA a aussi examiné les effets cumulatifs des résidus et d'éventuelles autres substances ayant un mécanisme de toxicité commun chez les nourrissons et les enfants. Vu le large mode d'action de l'AMLA (c'est-à-dire induction de la RSA chez les plantes hôtes), certains AMLA homologués, ainsi que des souches bactériennes présentes dans la nature, peuvent partager un mode d'action commun avec l'isolat J de *B. mycoides*. On ne prévoit aucun effet cumulatif si les résidus de l'isolat J *de B. mycoides* interagissent avec ces espèces microbiennes.

4.0 Effets sur l'environnement

Bacillus mycoides est une bactérie à Gram positif, présente dans le sol et formant des endospores. Cette espèce est caractérisée par un mode de croissance du rhizoïde unique sur les milieux solides et lorsque les colonies se développent, elles se répandent et forment de minces filaments qui s'enroulent dans une même direction. *Bacillus mycoides* est un organisme commun et omniprésent dans le sol. Dans des conditions environnementales défavorables, les espèces *Bacillus* produisent des endospores qui leur permettent de résister à des conditions extrêmes de chaleur et de sécheresse, et cette qualité est un facteur important qui explique le caractère ubiquiste de ces microorganismes dans l'environnement. Comme les spores de l'isolat J de *B. mycoides* sont sensibles à la lumière ultraviolette (lumière du soleil), on ne prévoit pas que les spores persisteront dans la phyllosphère.

Compte tenu de sa capacité de produire des endospores, *B. mycoides* peut survivre dans l'eau pour un temps limité. Cependant, sa survie en milieu aquatique naturel dépend de l'interaction complexe d'un certain nombre de facteurs biologiques, chimiques et physiques. En particulier, le rayonnement solaire risque de détruire les endospores de *B. mycoides* et les cellules végétatives dans les couches supérieures d'un système aquatique. On prévoit qu'il y aura adsorption des cellules bactériennes sur la couche de sédiments dans les milieux aquatiques naturels, mais il est peu probable que les spores pourront germer et se multiplier dans les sédiments.

Bien qu'il puisse y avoir une certaine exposition des eaux de surface en raison de la dérive de pulvérisation associée à l'application au champ de BmJ WG, le mode d'emploi comportera des indications visant à limiter la dérive. On s'attend à ce que les concentrations de l'isolat J de *B. mycoides* générées par le dépôt à la surface des plans d'eau à la suite de la dérive de pulvérisation ou du ruissellement soient équivalentes ou inférieures aux concentrations présentes de manière naturelle.

4.2 Effets sur les espèces non ciblées

Pour évaluer les effets des pesticides microbiens sur l'environnement, l'ARLA dispose d'une démarche à quatre niveaux. Les études de niveau I sont des études de toxicité aiguë portant sur un maximum de sept grands groupes taxonomiques d'organismes non ciblés, qui sont exposés à une dose représentant un danger maximal ou à une concentration maximale de provocation (CMP) de l'AMLA. La CMP est généralement obtenue à partir de la quantité disponible d'AMLA ou de sa toxine que l'on prévoit après application à la dose maximale recommandée multipliée par un certain facteur de sécurité. Les études de niveau II sont des études du devenir dans l'environnement (persistance et dispersion), ainsi que des études de toxicité aiguë additionnelles de l'AMLA. Les études de niveau III sont des études de toxicité chronique, c'est-à-dire des études sur le cycle de vie et des études de toxicité approfondies, par exemple pour établir la concentration létale pour 50 % de la population (CL_{50}) ou la DL_{50}. Les études de niveau IV sont des études expérimentales sur le terrain portant sur la toxicité et le devenir qui sont nécessaires pour déterminer s'il y a des effets nocifs dans des conditions d'utilisation réelles.

Le type d'évaluation des risques pour l'environnement effectuée sur les AMLA varie selon le niveau nécessaire d'après les résultats des essais réalisés. Pour de nombreux AMLA, les études de niveau I sont suffisantes pour évaluer les risques pour l'environnement. Les études de niveau I sont conçues pour simuler les scénarios les plus pessimistes, où les conditions d'exposition sont considérablement plus élevées que les concentrations prévues dans l'environnement. L'absence d'effets nocifs observés dans les études de niveau I est interprétée comme un risque minimal pour le groupe des organismes non ciblés. Toutefois, il deviendra nécessaire de procéder à des études des niveaux supérieurs si l'on observe des effets nocifs significatifs sur les organismes non ciblés lors des études du niveau I. Ces études fournissent des renseignements additionnels qui permettent à l'ARLA d'évaluer de manière plus précise les risques pour l'environnement. À défaut d'études adéquates sur le devenir dans l'environnement ou d'études sur le terrain, on peut effectuer une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer si l'AMLA est susceptible de constituer un risque pour un groupe d'organismes non ciblés. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, application directe à la dose maximale d'application) et à des critères d'effet d'évaluation sensibles. On calcule un quotient de risque en divisant l'exposition estimée par une valeur de toxicité appropriée (quotient de risque = exposition/toxicité) et on compare ensuite le quotient de risque au niveau préoccupant.

Si le quotient de risque établi lors de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, le risque est jugé négligeable et aucune autre caractérisation du risque n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au niveau préoccupant, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes (devenir dans l'environnement et/ou résultats d'essais menés sur le terrain). L'évaluation des risques peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient adéquatement caractérisés ou qu'ils ne puissent plus être caractérisés davantage.

4.2.1 Effets sur les organismes terrestres

Plusieurs études ont été soumises sur les risques que pose l'isolat J de *B. mycoides* pour les organismes terrestres non ciblés. Ces études portaient sur des espèces aviaires, des arthropodes terrestres et des invertébrés non arthropodes. En complément de ces études, des justifications relatives aux demandes d'exemption ont été présentées afin d'étayer les essais sur divers organismes non ciblés, notamment les oiseaux terrestres, les arthropodes y compris les abeilles, ainsi que les plantes. Les données présentées dans le cadre des essais de toxicité pour la santé humaine et animale ont été prises en compte afin d'évaluer le risque de nocivité pour les mammifères sauvages.

La toxicité aiguë par voie orale de BmJ TGAI pour les oiseaux, en l'occurrence des colins de Virginie (*Colinus virginianus*) de 33 semaines, a été évaluée sur 14 jours. Dans cette étude, une dose unique a été administrée aux oiseaux (5/sexe) par voie orale, au moyen d'une capsule de gélatine contenant BmJ TGAI. On n'a relevé aucun cas de mortalité, signe de toxicité ou effet manifeste sur le poids corporel ou la consommation alimentaire. La DL_{50} aiguë par voie orale sur 14 jours était supérieure à $8,0 \times 10^{10}$ UFC/kg p.c., ce qui était équivalent à 2 250 mg de BmJ TGAI/kg p.c.

Dans une justification scientifique relative à une demande d'exemption d'essais supplémentaires de la pathogénicité et de l'infectivité chez les oiseaux, les données fournies démontraient que l'isolat J de *B. mycoides* ne connaît pas de croissance végétative à des températures supérieures à 36 °C, ce qui est inférieur à la température basale des oiseaux, qui va de 38 à 42 °C. Une recherche approfondie de la littérature scientifique publique n'a pas permis de trouver des rapports indiquant que *B. mycoides* est un pathogène aviaire. Aucun autre renseignement n'était requis pour évaluer la pathogénicité et l'infectivité chez les oiseaux.

Trois études sur les arthropodes terrestres ont été présentées aux fins de l'examen. Les espèces étudiées comprenaient l'abeille domestique (*Apis mellifera*), la coccinelle (*Hippodamia convergens*) et les larves de la chrysope verte (*Chrysoperla rufilabris*).

Dans une étude par le régime alimentaire d'une durée de 11 jours, de jeunes abeilles domestiques (150 abeilles/groupe) ont été exposées à cinq concentrations orales de BmJ TGAI . Au jour 11, la mortalité cumulative moyenne chez les abeilles traitées était de 62,7 %, 98,7 %, 98,7 %, 98,7 % et 100 % pour les cinq concentrations de $2,84 \times 10^{10}$, $6,63 \times 10^{10}$, $1,13 \times 10^{11}$, $2,25 \times 10^{11}$ et $4,5 \times 10^{11}$ UFC/L en solution de sucrose, respectivement. L'étude a été terminée au jour 11,

après que la mortalité cumulative des abeilles ait dépassé 20 % chez les témoins non traités (34,7 %). Bien que les taux de mortalité observés étaient apparemment associés à la dose, les données peu fiables sur l'alimentation et l'absence de différences importantes dans les taux de mortalité entre les différents groupes ayant reçu les doses faibles ont fait en sorte que l'on pouvait accorder peu de confiance à la DL_{50} indiquée. En l'absence d'une autre étude de pathogénicité et de toxicité pour les abeilles domestiques, l'étiquette de BmJ WG doit comporter des mises en garde avisant les utilisateurs du risque que représente l'utilisation de ce produit pour les abeilles, ainsi que des instructions visant à limiter l'exposition des abeilles.

Une justification scientifique portant sur la pathogénicité potentielle pour les abeilles domestiques a été présentée en complément de l'étude sur les abeilles domestiques. Une recherche réalisée dans la littérature scientifique publiée n'a trouvé aucun rapport indiquant que *B. mycoides* était un agent infectieux des abeilles; les rapports trouvés indiquaient plutôt que *B. mycoides* était l'un des nombreux symbiotes bactériens des abeilles domestiques.

Dans une étude de toxicité par le régime alimentaire sur 18 jours, des coccinelles adultes (150/groupe) ont été exposées à une dose limite unique de BmJ TGAI à raison de $4,5 \times 10^8$ UFC/mL, par une alimentation consistant en œufs de ver de l'épi du maïs traités. L'étude a pris fin le jour 18, alors que le pourcentage cumulatif de mortalité dans le groupe témoin dépassait 20 %. Pendant toute la période d'étude de 18 jours, la mortalité cumulative en pourcentage n'a pas différé grandement entre les coccinelles traitées et les groupes témoins. Par conséquent, l'étude n'a pas permis d'indiquer que BmJ TGAI est toxique pour les coccinelles adultes. Aucun effet sublétal, comme la léthargie ou l'immobilité, n'a été signalé et aucune différence en termes de consommation alimentaire n'a été observée.

Dans une étude de toxicité par le régime alimentaire sur 21 jours, des larves de la chrysope verte (30/groupe) ont été exposées à BmJ TGAI à une dose limite unique de $4,5 \times 10^8$ UFC/mL sous forme d'œufs de ver de l'épi du maïs traités. On n'a constaté aucune différence importante entre les groupes traités et les groupes témoins en termes de mortalité, de nombre de larves pupifiées, de nombre ayant émergé et de nombre de jours jusqu'à l'émergence au stade adulte. Cependant, le temps pris pour atteindre le stade de la pupation était beaucoup plus long chez le groupe traité avec le BmJ actif, soit 0,8 journée, par rapport aux groupes témoins négatifs et inactifs. La consommation d'œufs était également de beaucoup réduite chez le groupe traité avec le BmJ actif, par rapport au groupe traité avec du BmJ inactif. Bien que le BmJ ne soit pas pathogène, il présentait des effets toxiques légers pour la chrysope verte.

Des justifications scientifiques ont été présentées en sus des études de toxicité chez la coccinelle et les larves de la chrysope verte. Les justifications scientifiques ont fait état de recherches disponibles dans la littérature scientifique publiée et indiquant que *B. mycoides* est un saprophyte commun et qu'il n'est pas pathogène ou infectieux pour les insectes. On a plutôt constaté que *B. mycoides* compte parmi les nombreux symbiotes bactériens des abeilles domestiques, des phlébotomes, des cérambycidés et des lombrics. De plus, les isolats de *B. mycoides* provenant d'une oliveraie n'avaient pas causé une mortalité larvaire importante des lépidoptères ou des coléoptères nuisibles qui avaient consommé un régime artificiel dans des essais biologiques en laboratoire.

Une justification scientifique a également été présentée à l'appui d'une demande d'exemption d'essais sur les plantes terrestres. La justification était basée sur le mode d'action censément non toxique par le déclenchement des défenses des plantes contre les pathogènes végétaux; sur l'absence de phytotoxicité ou d'effet nocif observé sur diverses cultures dans des études de rendement en petites parcelles; sur la réduction des populations de BmJ peu après l'application; et sur l'absence actuelle de documentation sur les espèces de *Bacillus* considérées comme de possibles pathogènes végétaux absolus.

Aucune donnée sur la toxicité ou la pathogénicité n'a été présentée concernant les risques pour les mammifères sauvages, des invertébrés non arthropodes, des arthropodes bénéfiques et des microorganismes. *Bacillus mycoides* ne figure sur aucune liste documentée de pathogènes pour les mammifères, bien que des espèces étroitement apparentées du groupe *B. cereus* y figurent, dont *B. cereus* et *B. anthracis*. Comme il s'agit d'une bactérie ubiquiste du sol, on prévoit que les mammifères sauvages sont exposés à cette espèce. Des recherches dans la littérature scientifique ouverte n'ont révélé aucun rapport d'effet nocif pour les mammifères attribuables aux souches de *B. mycoides*. Dans l'ensemble, les rapports d'effets nocifs de *B. mycoides* sont très rares, compte tenu de l'omniprésence de cette bactérie dans l'environnement. D'après les données présentées dans le cadre des études de toxicité pour la santé humaine et animale, il a été établi que BmJ TGAI n'était pas toxique ou pathogène pour les mammifères par les voies orale, cutanée ou pulmonaire. Aucune autre donnée n'est requise afin d'évaluer les risques pour les mammifères sauvages.

Des essais additionnels sur les microorganismes non ciblés ne sont pas requis même si la préparation commerciale vise à lutter contre les microorganismes nuisibles. *Bacillus mycoides* a un mode d'action non toxique. De plus, toute augmentation de l'exposition à l'AMLA ne devrait pas avoir d'effet nocif sur des espèces microbiennes ayant une importance environnementale ou économique, ou encore sur les processus biogéochimiques médiés par les microbes, car *B. mycoides* est un composant naturel du sol. De plus, on ne prévoit pas que l'isolat J de *Bacillus mycoides* nuise aux invertébrés non arthropodes (par exemple, les lombrics), car il n'est associé à aucun pathogène connu touchant les invertébrés non arthropodes.

D'après toutes les données et tous les renseignements disponibles sur les effets de l'isolat J de *B. mycoides* sur les organismes terrestres non ciblés et les mises en garde requises figurant sur l'étiquette de BmJ WG, il est raisonnable d'assumer qu'il n'y aura pas d'effet nocif sur les oiseaux, les mammifères sauvages, les arthropodes, les invertébrés non arthropodes, les microorganismes non ciblés et les plantes en raison de l'utilisation proposée de BmJ WG sur les cultures vivrières en serre et au champ.

4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques

Deux études ont été présentées sur les risques de la matière active de qualité technique pour les organismes aquatiques non ciblés, y compris les poissons d'eau douce (truite arc-en-ciel) et les arthropodes aquatiques (*Daphnia magna*).

La toxicité aiguë de BmJ TGAI pour la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*; 30 poissons) a été évaluée 96 heures après l'exposition à une concentration limite nominale unique de BmJ TGAI. Aucune mortalité n'a été observée et tous les poissons soumis à l'essai semblaient normaux pendant toute l'étude. On a déterminé que la CL_{50} sur 96 heures est supérieure à $6,22 \times 10^6$ UFC BmJ TGAI/mL.

Une justification scientifique a été présentée à l'appui d'une demande d'exemption d'études additionnelles de pathogénicité et d'infectivité pour les poissons d'eau douce. La justification était basée sur le profil d'emploi selon lequel l'exposition des milieux aquatiques à la préparation commerciale serait limitée, et sur l'absence de signe d'effet nocif irréversible prévu chez les poissons d'eau douce, dans la littérature publiée. La justification faisait état d'un incident dans lequel *B. mycoides* avait été isolé dans un poisson-chat tacheté de pisciculture, à la suite d'une infection épizootique. Dans des expériences subséquentes comportant des injections de *B. mycoides* dans la couche musculaire des poissons, il fallait au moins 10^4 UFC pour reproduire des lésions similaires à celles qui avaient été constatées lors de l'épizootie, et les poissons inoculés par abrasions cutanées avaient guéri dans les 5 jours et n'avaient pas développé d'infection due à *B. mycoides*. Comme on a constaté que les populations d'isolat J de *B. mycoides* diminuaient sur une période de 2 semaines après l'application foliaire, et compte tenu de la dose proposée pour l'application foliaire, la quantité d'isolat J de *B. mycoides* qui pénètre dans les milieux aquatiques ne devrait pas augmenter de façon appréciable au point de causer des effets nocifs irréversibles aux poissons d'eau douce.

La toxicité aiguë de BmJ TGAI pour les daphnies (*Daphnia magna*; 20 daphnies) a été évaluée dans des conditions statiques pendant 48 heures. BmJ TGAI a été ajoutée au milieu de culture à six concentrations nominales de $1,94 \times 10^5$, $3,89 \times 10^5$, $7,78 \times 10^5$, $1,56 \times 10^6$, $3,11 \times 10^6$ et $6,22 \times 10^6$ UFC de BmJ TGAI/mL. On n'a pas constaté d'effets sur la mortalité. La CL_{50} était supérieure à $6,22 \times 10^6$ UFC/mL. BmJ TGAI présente une faible toxicité pour les daphnies.

Une justification scientifique à l'appui d'une demande d'exemption d'étude additionnelle a été présentée concernant la pathogénicité et l'infectivité de l'AMLA pour les invertébrés arthropodes aquatiques. La justification était basée sur le mode d'emploi selon lequel l'exposition aquatique à la préparation commerciale serait limitée, et sur l'absence, dans la littérature scientifique publiée, de signe d'effet nocif irréversible causé par *B. mycoides* chez les arthropodes aquatiques.

Des recherches indépendantes effectuées dans la littérature scientifique ouverte (par l'intermédiaire de PubMed) à l'aide de différents mots clés n'ont pas permis de relever de rapports d'effets indésirables chez les arthropodes aquatiques, les invertébrés aquatiques non arthropodes et les plantes aquatiques.

D'après toutes les données et les renseignements dont on dispose au sujet des effets de l'isolat J de *B. mycoides* sur les organismes aquatiques non ciblés, et compte tenu des mises en garde devant figurer sur l'étiquette de BmJ WG, on peut dire avec une certitude raisonnable que les utilisations proposées sur les cultures en serre et au champ ne causeront pas de tort aux poissons, aux arthropodes aquatiques, aux invertébrés aquatiques non arthropodes et aux plantes aquatiques.

4.3 Déclarations d'incident lié à l'environnement

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à un produit antiparasitaire, notamment les effets nocifs pour la santé et nocifs pour l'environnement. Pour obtenir des renseignements concernant la déclaration des incidents, consultez la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à la page Déclarer un incident lié à l'exposition à un pesticide.

Seuls les incidents dans lesquels un lien a été établi entre le pesticide et les effets (le lien de causalité doit être qualifié de « très probable », « probable » ou « possible » au Canada, ou de « highly probable », « probable » et « possible » aux États-Unis) sont retenus aux fins de l'évaluation.

Étant donné que *B. mycoides* est une nouvelle matière active dont l'utilisation n'a pas encore été homologuée au Canada, il n'existe aucune déclaration d'incident. Lorsque les produits contenant *B. mycoides* seront homologués, l'ARLA fera le suivi des déclarations d'incident.

5.0 Valeur

5.1 Examen des avantages

Vu le mode d'action de la souche J de *B. mycoides*, le risque d'acquisition d'une résistance à cette substance est jugé faible. BmJ WG réduirait le besoin d'utiliser des fongicides classiques. Plusieurs produits classiques sont actuellement homologués pour être utilisés sur les tomates, les poivrons, les pommes de terre, les épinards et les betteraves à sucre afin de lutter contre les maladies figurant sur les étiquettes. Cependant, les producteurs disposent de peu de produits non classiques (voir le tableau 4 de l'annexe I). Pour lutter contre le mildiou sur les épinards, BmJ WG est le seul produit non classique actuellement disponible. Grâce à l'homologation de BmJ WG, les agriculteurs canadiens, particulièrement les producteurs de denrées biologiques, disposeront d'un nouveau mode d'action.

5.2 Efficacité contre les organismes nuisibles

À l'appui des allégations proposées, des données d'efficacité provenant de 16 essais pertinents (combinaisons culture-organisme nuisible) ont été présentées. Des justifications scientifiques ont été utilisées afin d'extrapoler certaines maladies à des cultures qui avaient réagi au traitement avec BmJ. La plupart des utilisations et allégations proposées ont été appuyées.

Le degré d'efficacité observé allait de la répression partielle à la répression. L'utilisation du produit a été appuyée pour les conditions en champ et aux serres, selon le cas. L'application au sol et la chimigation ont également été appuyées.

5.3 Effets nocifs ne concernant pas l'innocuité du produit

Aucun signe de phytotoxicité ou d'autres effets nocifs n'ont été observés à la suite de l'utilisation de BmJ WG.

5.4 Utilisations appuyées

Les renseignements sur la valeur qui ont été examinés étaient suffisants pour appuyer les allégations. De plus amples renseignements sur les utilisations appuyées se trouvent au tableau 5 de l'annexe I.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

BmJ TGAI et la préparation commerciale BmJ WG ont été évaluées conformément à la Directive d'homologation DIR99-03[5] de l'ARLA et évaluées par rapport aux critères de la voie I. L'ARLA est parvenue aux conclusions suivantes :

- BmJ TGAI ne répond pas aux critères de la voie 1, car la matière active étant un organisme biologique, elle n'est pas assujettie aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés toxiques des produits antiparasitaires chimiques.
- La préparation commerciale ne contient aucun produit de formulation, contaminant ou impureté répondant aux critères de la voie 1.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique, les produits de formulation et les contaminants des préparations commerciales sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions*

---

[5] DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*

particulières en matière de santé ou d'environnement tenue à jour dans la *Gazette du Canada*.[6] Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les Directives d'homologation DIR99-03[8] et DIR2006-02[9], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le produit technique, BmJ TGAI, ne contient aucun produit de formulation préoccupant pour la santé ou l'environnement figurant dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* (*Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641 à 2643).
- La préparation commerciale, BmJ WG, ne contient aucun produit de formulation préoccupant pour la santé ou l'environnement figurant dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* (*Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641 à 2643).

L'utilisation des produits de formulation des produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la Directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Résumé

7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme issu de la méthode de fabrication

Les données de caractérisation de BmJ TGAI et BmJ WG ont été jugées adéquates pour évaluer les risques que pourraient poser ces substances pour la santé humaine et l'environnement. La matière active de qualité technique a été caractérisée, et les spécifications de la préparation commerciale ont été confirmées par l'analyse d'un nombre suffisant de lots.

---

6 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, et arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25), pages 1611 à 1613. Partie 1 – *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2 – *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* et Partie 3 – *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.*

7 NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires.*

8 DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.*

9 DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

Tous les lots de BmJ TGAI doivent respecter les limites établies dans le document de l'OCDE sur les contaminants microbiens pour les produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43]. Les données de stabilité à l'entreposage indiquent que le produit doit être entreposé à moins de 25 °C, pour une période de six mois ou plus.

7.2 Santé et sécurité humaines

Les études d'infectivité et de toxicité aiguë ainsi que les autres éléments d'information pertinents présentés pour appuyer la demande d'homologation de l'isolat J de *B. mycoides* ont été jugés suffisants pour permettre la prise d'une décision d'homologation. D'après les renseignements présentés, BmJ TGAI est très faiblement toxique et n'est ni pathogène ni infectieux lorsqu'il est administré par les voies orale, pulmonaire ou intraveineuse. BmJ WG n'était pas toxique par les voies orale ou cutanée, et n'était pas irritant pour la peau. BmJ WG était gravement irritant pour les yeux. Puisque BmJ TGAI et BmJ WG sont considérés comme des sensibilisants potentiels, les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent figurer également dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette des deux produits.

Lorsqu'elles respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette, les personnes qui appliquent, mélangent, chargent et manipulent de quelque autre manière le produit peuvent être exposées à celui-ci par voie cutanée, par voie oculaire et par inhalation, la principale voie d'exposition étant la voie cutanée.

Chez les personnes exposées à de grandes quantités de BmJ WG, on pourrait voir apparaître une sensibilité respiratoire et cutanée après des expositions répétées au produit, car tous les microorganismes, y compris l'isolat J de *B. mycoides*, renferment des substances constituant de possibles sensibilisants. Ainsi, quiconque manipule ou applique BmJ WG doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, des gants à l'épreuve de l'eau, des lunettes de protection, et un respirateur ou un masque filtrant le brouillard de pulvérisation approuvé par le NIOSH. En outre, il est interdit aux travailleurs non protégés de pénétrer dans les endroits fermés (notamment les serres) où BmJ WG a été manipulé ou appliqué, tant que le brouillard ne s'est pas asséché.

Le risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, à la suite d'une exposition occasionnelle et/ou d'une exposition chronique par le régime alimentaire est faible et n'est pas préoccupant, en raison du profil de toxicité/pathogénicité faible de BmJ TGAI et de BmJ WG. La fixation d'une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas requise pour l'isolat J de *B. mycoides*.

7.3 Valeur

BmJ WG peut assurer la répression partielle ou la répression de certaines maladies sur les tomates, les poivrons, les pommes de terre, les épinards et les betteraves à sucre en déclenchant les mécanismes de défense naturelle de la plante. Utilisé dans le cadre d'un programme de lutte intégrée, BmJ WG réduira la nécessité de recourir à des fongicides classiques et pourrait retarder l'apparition d'une résistance à de tels fongicides.

7.4 Risque environnemental

Les essais sur les organismes non ciblés, les justifications scientifiques de même que les publications scientifiques présentées à l'appui de BmJ TGAI et BmJ WG ont été jugés suffisamment exhaustifs pour qu'une décision sur le devenir dans l'environnement et les effets de ces produits soit prise. L'utilisation de BmJ TGAI et de BmJ WG contenant l'isolat J de *B. mycoides* ne devrait pas présenter de risque pour les organismes non ciblés lorsque l'on suit le mode d'emploi figurant sur l'étiquette du produit.

Comme mesure de précaution générale, l'étiquette interdira aussi l'application directe de BmJ WG dans les milieux aquatiques, les estuaires et les habitats marins, et interdira aux personnes qui manipulent directement le produit de contaminer les eaux de surface en éliminant les eaux ayant servi au lavage de l'équipement. De plus, l'étiquette de BmJ WG comportera des mises en garde avisant les utilisateurs des dangers de ce produit pour les abeilles, ainsi que les instructions visant à limiter l'exposition des abeilles au produit.

Aucune autre étude sur le devenir dans l'environnement ou sur les effets sur les organismes non ciblés n'est requise pour le profil d'emploi proposé sur les cultures en serre et au champ,

8.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation de BmJ TGAI et de BmJ WG, contenant comme matière active de qualité technique l'isolat J de *B. mycoides*, pour la répression partielle ou la répression de certaines maladies fongiques sur des cultures destinées à l'alimentation humaine.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
µg	microgramme
ADN	acide désoxyribonucléique
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ARNm	acide ribonucléique messager
ARNr	ARN ribosomique
AS	acide salicylique
BceT	entérotoxine T
BmJ	isolat J de *Bacillus mycoides*
CL_{50}	concentration létale pour 50 % de la population soumise à l'essai
CMP	concentration maximale de provocation
CODO	data code de données
CytK	cytotoxine cytK
DL_{50}	dose létale pour 50 % de la population soumise à l'essai
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DT_{50}	temps de dissipation de 50 % (temps requis pour observer une diminution de 50 % de la concentration)
EntFM	entérotoxine FM
g	gramme
h	heure
ha	hectare
HBL	hémolysine B
HDPP	polypropylène haute densité
j	jour
kg	kilogramme
L	litre
LMR	limite maximale de résidu
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
m.a.	matière active
mg	milligramme
mL	millilitre
NC	non classique
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NHE	entérotoxine non hémolytique
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NPR1	non-expresseur des gènes associés à la pathogenèse 1
NZB	néo-zélandais blanc
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
p.c.	poids corporel
PCR	réaction en chaîne de la polymérase
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PubMed	Base de données publique maintenue par la National Library of Medicine des États-Unis dans les domaines des sciences biomédicales et de la vie
QR	quotient de risque

RAPD	amplification aléatoire de l'ADN polymorphe
RT-PCR	technique de transcriptase inverse PCR
SAR	résistance systémique acquise
UFC	unité formatrice de colonies
USPN	numéro de brevet américain
WG	granulés mouillables

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Profil de toxicité de BmJ TGAI

Type d'étude/animal/ référence	Résultats de l'étude
Toxicité et pathogénicité aiguës par voie orale, 21 jours Rat Sprague-Dawley ARLA 2412495	Aucun signe de toxicité, d'infectivité ou de pathogénicité n'a été observé. Un mode défini de clairance n'a pas été établi. La dose administrée était inférieure aux valeurs recommandées.
Toxicité et pathogénicité aiguës par voie pulmonaire, 35 jours Rat CD ARLA 2412496	Deux animaux sur six étaient morts dans les 26 heures suivant l'administration pendant l'étude préliminaire (spores non lavées). L'étude a été réalisée à l'aide de BmJ TGAI (spores lavées). Aucun effet anormal général sur la santé n'a été observé. Les effets comprenaient la pigmentation des poumons et des foyers rouges sur les poumons. Augmentation du poids des poumons, de la rate et des ganglions lymphatiques par rapport au poids corporel. Diminution du poids du foie. Aucune infectivité lorsque les spores étaient instillées à raison de $1,1 \times 10^8$ UFC/rat – un mode de clairance n'a pas été établi et la toxicité ayant causé des mortalités à la suite de l'essai préliminaire n'a pas été expliquée.
Toxicité aiguë par voie pulmonaire, 48 heures Rat Sprague-Dawley ARLA 2619368	L'étude a été réalisée à l'aide de BmJ TGAI (spores lavées). Aucune mortalité, aucun signe clinique associé au traitement ou aucun changement du poids corporel.
Toxicité et pathogénicité aiguës par voie intraveineuse, 58 jours Rat Sprague-Dawley ARLA 2507453	Les effets comprenaient l'horripilation, une diminution de l'activité, l'émaciation (1 mâle) et une légère perte de poids (6 femelles). On n'a observé aucune anomalie pendant l'autopsie. Aucune toxicité, infectivité ou pathogénicité observée lorsque la substance était injectée par voie intraveineuse à raison de $1,0 \times 10^7$ UFC/rat – un mode de clairance a été établi.

Tableau 2 Profil de toxicité de BmJ WG

Type d'étude/animal/ référence	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale, 14 jours Rat Sprague-Dawley ARLA 2415416	Tous les animaux ont survécu et semblaient normaux pendant toute l'étude. Tous les animaux ont eu un gain de poids corporel normal pendant toute l'étude. Aucune anomalie n'a été observée à l'autopsie. La DL_{50} aiguë par voie orale pour BmJ WG pour les rates est > 5 000 mg/kg p.c.
Toxicité par voie cutanée, 14 jours Rat Sprague-Dawley ARLA 2415408	Tous les animaux ont survécu, ont pris du poids, semblaient normaux et ne présentaient aucun signe d'irritation cutanée pendant toute l'étude. Les animaux présentaient des signes d'alopécie. Aucun animal n'a présenté d'anomalie observable à l'autopsie. La DL_{50} par voie cutanée pour les rats mâles et femelles est > 5 050 mg/kg p.c.
Irritation cutanée, 72 heures Lapin néo-zélandais blanc ARLA 2415411	Aucun érythème ou œdème cutané n'a été observé chez quelque animal que ce soit après 1, 24, 48 ou 72 heures. BmJ WG n'est pas irritant pour la peau.
Irritation oculaire, 72 heures Lapin néo-zélandais blanc ARLA 2415414	Une opacité cornéenne a été constatée chez tous les lapins juste après l'exposition, avec une clairance de 24 heures. Des signes positifs d'irritation conjonctivale (cote ≥ 2) ont été constatés chez 3/3 lapins 24 heures après l'instillation de la substance d'essai, et elle s'était résorbée après 48 heures. Des taches de fluorescéine ont été observées dans les yeux de tous les lapins traités après 24 heures, mais non après 72 heures. BmJ WG est gravement irritant pour les yeux.

Tableau 3 Toxicité de BmJ TGAI pour les espèces non visées

Organisme	Exposition	Effets importants, commentaires	Référence
Organismes terrestres			
Vertébrés			
Oiseaux			
Colin de Virginie (*Colinus virginianus*)	Aiguë, voie orale, 14 j	Aucun signe de toxicité. Aucune mortalité. Aucun effet sur le poids corporel ou la consommation alimentaire. DL_{50} > 2 250 mg m.a./kg p.c. **TOXICITÉ FAIBLE**	ARLA 2412501
	Une justification scientifique a été présentée à l'appui d'une demande d'exemption d'essais additionnels concernant la pathogénicité et l'infectivité. *Bacillus mycoides* croît à des températures inférieures à la température de base des oiseaux et n'est généralement pas considéré comme un pathogène pour les oiseaux. Aucun rapport faisant état d'effets nocifs sur les oiseaux n'a été trouvé dans la littérature scientifique.		ARLA 2441785
Invertébrés			
Arthropodes			
Coccinelle (*Hippodamia convergens*)	Régime alimentaire, 18 j	La mortalité cumulative en pourcentage ne différait pas grandement entre les groupes. Aucun effet sublétal n'a été observé. CL_{50} > 4,5 × 10^8 UFC/mL **TOXICITÉ FAIBLE**	ARLA 2412507
Chrysope verte (*Chrysoperla rufilabris*), larves	Régime alimentaire, 21 j	Aucun effet létal important sur le taux de survie des larves et aucun effet sublétal sur l'émergence des adultes (jours 22 à 32) n'ont été observés. Cependant, la pupation et la consommation d'œufs ont été grandement affectées. CL_{50} > 4,5 × 10^8 UFC/mL **TOXICITÉ FAIBLE**	ARLA 2412508
Abeilles domestiques (*Apis mellifera*), ouvrières	Régime alimentaire, 11 j	DL_{50} rapportée = 0,24 g/L, mais les données sur l'alimentation n'étaient pas fiables pour déterminer une DL_{50}. Les taux de mortalité observés étaient	ARLA 2412510

Organisme	Exposition	Effets importants, commentaires	Référence
adultes		associés à la dose.	
Arthropodes terrestres	Des justifications scientifiques ont été présentées à l'appui d'une demande d'exemption d'essais de toxicité supplémentaires basée sur l'absence de signe d'activité insecticide de *B. mycoides*, selon la littérature scientifique publiée, et compte tenu de la nature ubiquiste de *B. mycoides* à titre de saprophyte du sol et de son rôle de symbiotes des insectes, sans rapports d'effets nocifs.		ARLA 2507400
Plantes			
Plantes	Une justification scientifique a été présentée à l'appui d'une demande d'exemption d'essais sur les plantes terrestres. Les raisons invoquées étaient les suivantes : mode d'action non toxique prévu pour les pathogènes végétaux par déclenchement des défenses des plantes; absence de phytotoxicité ou d'effets nocifs observés sur diverses cultures dans des études de rendement en petites parcelles; réduction des populations de BmJ peu après l'application; absence de documentation indiquant que les espèces *Bacillus* sont de possibles pathogènes végétaux absolus.		ARLA 2543949
Organismes aquatiques			
Vertébrés			
Truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)	Exposition en milieu aquatique, 96 h (conditions statiques)	Aucune mortalité n'a été observée; tous les poissons semblaient normaux pendant toute l'étude. CL_{50} 96 heures > $6,22 \times 10^6$ UFC/mL **TOXICITÉ FAIBLE**	ARLA 2412505
Poisson	Une justification scientifique a été présentée à l'appui d'une demande d'exemption d'essais additionnels de pathogénicité et d'infectivité pour les poissons d'eau douce, compte tenu de l'exposition limitée des milieux aquatiques et de l'absence de signe d'effets nocifs irréversibles prévus pour les poissons d'eau douce, dans la littérature publiée.		ARLA 2441787

Organisme	Exposition	Effets importants, commentaires	Référence
Invertébrés			
Daphnies (*Daphnia magna*)	Exposition en milieu aquatique, 48 h (conditions statiques)	Aucun effet sur la survie n'a été constaté. CL_{50} 48 heures > $6,22 \times 10^6$ UFC/mL **TOXICITÉ FAIBLE**	ARLA 2412511
Arthropodes aquatiques	Une justification scientifique a été présentée à l'appui d'une demande d'exemption portant sur des essais additionnels sur les arthropodes aquatiques, compte tenu de l'exposition limitée des milieux aquatiques et de l'absence de signe d'effets nocifs irréversibles prévus pour les arthropodes aquatiques, dans la littérature publiée.		ARLA 2441787
Plantes			
Plantes aquatiques	Bien qu'aucune donnée n'ait été présentée, des recherches indépendantes réalisées dans la littérature scientifique ouverte (par l'intermédiaire de PubMed) à l'aide de divers mots-clés n'ont permis de trouver aucun rapport additionnel concernant les effets nocifs sur les plantes aquatiques.		

Tableau 4 Substances de remplacement homologuées, groupées par mode d'action (au mois de décembre 2015)

Culture	Organisme nuisible	Classique (C)/non classique (NC)	Matière active (numéro du groupe de mode d'action)
Tomates	Gale bactérienne (*Xanthomonas euvesicatoria*)	C	Cuivre (M1), kasugamycine (24)
		NC	Acibenzolar-s-méthyl (P1), extrait de *Reynoutria sachalinensis* (P5), souche QST 713 de *Bacillus subtilis* (44)
	Mouchure bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*)	C	Cuivre (M1)
		NC	Acibenzolar-s-méthyl (P1), souche QST 713 de *Bacillus subtilis* (44)
	Brûlure alternarienne (*Alternaria solani*)	C	Cuivre (M1), mancozèbe (M3), métirame (M3), zirame (M3), captan (M4), chlorothalonil (M5), difénoconazole (3), boscalide (7), penthiopyrade (7), fluxapyroxade (7), pyriméthanil (9), azoxystrobine (11), pyraclostrobine (11), trifloxystrobine (11), fénamidone (11), cymoxanil +

Culture	Organisme nuisible	Classique (C)/non classique (NC)	Matière active (numéro du groupe de mode d'action)
			famoxadone (11 + 27*)
		NC	Souche QST 713 de *Bacillus subtilis* (44), souche D747 de *Bacillus amyloliquefaciens* (44)
	Mildiou (*Phytophthora infestans*)	C	Cuivre (M1), mancozèbe (M3), métirame (M3), zirame (M3), captan (M4), chlorothalonil (M5), pyraclostrobine (11), fénamidone (11), fluoxastrobine (11), cymoxanil + famoxadone (11 + 27*), cyazofamide (21), chlorhydrate de propamocarbe (28), diméthomorphe (40), mandipropamide (40), fluopicolide (43)
		NC	Poudre d'ail (~), sodium mono- et dibasique (~), phosphites de potassium et d'ammonium (~), sel mono- et dipotassique de l'acide phosphoreux (~), huile d'arbre à thé (~), souche FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (~), souche K61 de *Streptomyces griseoviridis* (~)
Poivrons	Gale bactérienne (*Xanthomonas euvesicatoria*)	C	Cuivre (M1), kasugamycine (24)
		NC	Souche QST 713 de *Bacillus subtilis* (44)
	Mouchure bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*)	C	Cuivre (M1)
		NC	Souche QST 713 de *Bacillus subtilis* (44)
	Brûlure alternarienne (*Alternaria solani*)	C	Cuivre (M1), difénoconzole (3), boscalide (7), penthiopyrade (7), fluxapyroxade (7), benzovindiflupyr (7), pyraclostrobine (11), trifloxystrobine (11),
		NC	Souche QST 713 de *Bacillus subtilis* (44), souche D747 de *Bacillus amyloliquefaciens* (44)
	Mildiou (*Phytophthora infestans*)	C	Cuivre (M1), fluoxastrobine (11), diméthomorphe (40),
		NC	Sel mono- et dipotassique de l'acide phosphoreux (33), souche K61 de *Streptomyces griseoviridis* (~)

Culture	Organisme nuisible	Classique (C)/non classique (NC)	Matière active (numéro du groupe de mode d'action)
Pommes de terre	Brûlure alternarienne (*Alternaria solani*)	C	Cuivre (M1), mancozèbe (M3), métirame (M3), captan (M4), chlorothalonil (M5), difénoconzole (3), metconazole (3), boscalide (7), penthiopyrade (7), fluopyrame (7), fluxapyroxade (7), benzovindiflupyr (7), pyriméthanil (9), azoxystrobine (11), fénamidone (11), pyraclostrobine (11), cymoxanil + famoxadone (11 + 27*), zoxamide (22)
		NC	Souche QST 713 de *Bacillus subtilis* (44), souche D747 de *Bacillus amyloliquefaciens* (44)
	Mildiou (*Phytophthora infestans*)	C	Cuivre (M1), mancozèbe (M3), métirame (M3), captan (M4), chlorothalonil (M5), azoxystrobine (11), pyraclostrobine (11), fénamidone (11), fluoxastrobine (11), cyazofamide (21), zoxamide (22), cymoxanil (27), chlorhydrate de propamocarbe (28), fluaziname (29), diméthomorphe (40), mandipropamide (40), fluopicolide (43), amétoctradine (45)
		NC	Sel mono- et dipotassique de l'acide phosphoreux (33), phosphites monobasiques et dibasiques de sodium, de potassium et d'ammonium (~), souche QST 713 de *Bacillus subtilis* (44)
	Moisissure blanche (*Sclerotinia sclerotiorum*)	C	Metconazole (3), difénoconazole + azoxystrobine (3 + 11*), fluxapyroxade (7), fluopyrame + pyriméthanil (7 + 9*), fluaziname (29)
		NC	Souche QST 713 de *Bacillus subtilis* (44), souche D747 de *Bacillus amyloliquefaciens* (44)
Épinards	Mildiou (*Peronospora farinosa spinaciae*)	C	Cuivre (M1), métalaxyl-m and s-isomère (4), boscalide + pyraclostrobine (7 + 11*), azoxystrobine (11), fénamidone (11), fosétyl-aluminium (33)

Culture	Organisme nuisible	Classique (C)/non classique (NC)	Matière active (numéro du groupe de mode d'action)
Betteraves à sucre	Cercosporiose (*Cercospora beticola*)	C	Cuivre (M1), mancozèbe (M3), métirame (M3), thiophanate-méthyl (1), prothioconazole (3), metconazole (3), difénoconazole (3), tétraconazole (3), fluxapyroxade (7), pyraclostrobine (11)
		NC	Souche QST 713 de *Bacillus subtilis* (44)

* : On ne sait pas clairement quelle matière active ou si les deux matières actives sont efficaces contre la maladie.

~ : Mode d'action inconnu.

Tableau 5 BmJ – Liste des utilisations soutenues

Allégations d'utilisation soutenues
Répression de la gale bactérienne (*Xanthomonas euvesicatoria*) sur les tomates et les poivrons à une concentration de 0,33 g/L d'eau. Utilisation autorisée au champ et en serre.
Répression partielle de la mouchure bactérienne (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato*) sur les tomates et les poivrons à une concentration de 0,33 g/L d'eau. Utilisation autorisée au champ et en serre.
Répression de la brûlure alternarienne (*Alternaria solani*) sur les tomates et les poivrons à une concentration de 0,33 g/L d'eau. Utilisation autorisée au champ et en serre.
Répression du mildiou (*Phytophthora infestans*) sur les tomates et les poivrons à une concentration de 0,33 g/L d'eau. Utilisation autorisée au champ et en serre.
Répression de la brûlure alternarienne (*Alternaria solani*) sur les pommes de terre à une concentration de 0,33 g/L d'eau. Utilisation autorisée au champ seulement.
Répression du mildiou (*Phytophthora infestans*) sur les pommes de terre à une concentration de 0,33 g/L d'eau. Utilisation autorisée au champ seulement.
Répression partielle de la moisissure blanche (*Sclerotinia sclerotiorum*) sur les pommes de terre à une concentration de 0,33 g/L d'eau. Utilisation autorisée au champ seulement.
Répression partielle du mildiou (*Peronospora farinosa spinaciae*) sur les épinards à une concentration de 0,33 g/L d'eau. Utilisation autorisée au champ et en serre.
Répression de la cercosporiose (*Cercospora beticola*) sur les betteraves à sucre à une concentration de 0,33 g/L d'eau. Utilisation autorisée au champ seulement.
Méthodes d'application : équipement au sol et chimigation.

Références

A. Liste des études et des renseignements fournis par le titulaire

1.0 Chimie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2412490	2014, *Bacillus mycoides* isolate J TGAI, DACO: M2.1, M2.2, M2.3, M2.4, M2.5, M2.6 CBI
2412491	2014, *Bacillus mycoides* isolate J Technical Powder (CX-10244) End-use Product (CX-10250) Microbial Pesticide Data Requirements - Volume II Part A and Part B, DACO: M2.10.1, M2.10.2 ,M2.10.3, M2.11, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.2, M2.9.3 CBI
2412492	2014, Physical and Chemical Properties of *Bacillus mycoides* isolate J (BmJ) TGAI (CX-10244) and BmJ WG End Use Product (CX-10250) - Volume III, DACO: M2.12 CBI
2415401	2014, BmJ WG, DACO: M2.1,M2.2,M2.3,M2.4,M2.5,M2.6 CBI
2441786	2014, Transmittal Letter and Volume II *Bacillus mycoides* isolate J Response to Preliminary Technical Screen, DACO: M2.7.1,M2.8,M4.2,M9.5.1 CBI
2454247	2005, *Bacillus mycoides* Isolate "J" General Information on the Organism: Description, Natural Occorence and Mode of Action, DACO: M2.7.1 CBI
2454248	2003, Predominant Bacillus spp. in Agricultural Soil Under Different Management Regimes Detected via PCR-DGGE, DACO: M2.7.2 CBI
2454249	2014, *Bacillus mycoides* Taxonomy, DACO: M2.7.2 CBI
2454250	Michael J. Brumlik et al, 2001, Reference document for MRID 46632904 - Use of Long-Range Repetitive Element Polymorphism-PCR to Differentiate *Bacillus anthracis* Strains, DACO: M2.7.2 CBI
2507399	2015, Request for No Further Testing - Enterotoxin Analysis, DACO: M2.7.2 CBI
2507422	2015, Mode of Action, DACO: 10.2.1,M2.7.2
2507423	Bargabus, R.L., N.K. Zidak, J.E. Sherwood, and B.J., 2003, Reference Document: Oxidative burst elicited by *Bacillus mycoides* isolate Bac J, a biological control agent, occurs independently of hypersensitive cell death in sugar beet. Mol. Plant Microbe Interactions 12: 1145 - 1153., DACO: 10.2.1,M2.7.2
2507456	2015, Microbial Contamination Method, DACO: M2.7.1
2508413	2015, Request for No Further Testing, DACO: M2.7.1 CBI
2520861	2015, Response to Deficiency Review Note of March 23, 2015, DACO: M2.7.2 CBI
2520862	2014, Growth Temperature Chart, DACO: M2.7.2 CBI

2520863	2015, Response to Deficiency Review Note of March 23, 2015, DACO: M2.10
2520864	2015, Protocol used for the β-exotoxin bioassay, DACO: M2.10 CBI
2619366	2016, BmJ TGAI and BmJ WG: Detailed Manufacturing Process and Quality Control Procedures for Bacillus mycoides Isolate J Supplement to MRID 49332401, DACO: M2.8 CBI

1.0 Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2412494	2014, Summary Document, DACO: M4.2.1
2412495	2013, Acute Oral Injection Toxicity/Pathogenicity Study in Rats with BmJ TGAI - Volume IV, DACO: M4.2.2
2412496	2005, Toxicity/Pathogenicity Testing of *Bacillus mycoides* isolate J Following Acute Intratraceal Challenge in Rats, DACO: M4.2.3
2412499	2013, BmJ TGAI Intravenous Toxicity/Pathogenicity Study in Rats - Volume V, DACO: M4.3.2
2420198	2014, Petition ProPetition Proposing Exemption from the Requirement for a Tolerance for the Use of the Microbial Pest Control Agent *Bacillus mycoides* isolate, DACO: M7.0
2507453	2015, *Bacillus mycoides* isolate J TGAI Intravenous Toxicity I Pathogenicity Study in Rats, DACO: M4.2
2508414	2015, *Bacillus mycoides* isolate J TGAI Pre and Post Toxicity Analysis of Active Ingredient for an MPCA, DACO: M4.2 CBI
2415408	2014, BmJ WG: Acute Dermal Toxicity in Rats - Volume VII, DACO: M4.4
2415409	2014, Summary Document, DACO: M4.5.1
2415411	2014, BmJ WG: Acute Dermal Irritation in Rabbits - Volume X, DACO: M4.5.2
2415412	2014, Sensitization, DACO: M4.6
2415414	2014, BmJ WG: Acute Eye Irritation in Rabbits - Volume IX, DACO: M4.9
2415416	2014, BmJ WG: Acute Oral Toxcity (UDP) in Rats - Volume VI, DACO: M4.9
2415418	2014, BmJ WG: Acute Inhalation Toxicity and Hypersensitivity Incidents – Volume VIII, DACO: M4.9
2619368	2016, *Bacillus mycoides* Isolate J TGAI Acute Inhalation Toxicity/Pathogenicity in Rats, DACO:M4.3.2

2.0 Environnement

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2412501	2013, BmJ TGAI: An Acute Oral Toxicity Study with the Northern Bobwhite - Volume XIII, DACO: M9.2.1
2412505	2013, BmJ TGAI: A 96-Hour Static Acute Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) - Volume XII, DACO: M9.4.1
2412507	2013, BmJ TGAI: Ladybird Beetle Non-garge Insect Microbial Testing - Volume XIV, DACO: M9.5.1
2412508	2013, BmJ TGAI: Green Lacewig Non-target Insect Microbial Test- Volume XV, DACO: M9.5.1
2412510	2013, BmJ TGAI: Definative Honey Bee, *Apis mellifera*, Non-target Insect Microbial Test- Volume XVII, DACO: M9.5.1
2412511	2013, BmJ TGAI: A 48-Hour Static Acute Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*) - Volume XI, DACO: M9.5.2
2441785	2014, Volume I - *Bacillus mycoides* isolate J Request for No Further Testin, DACO: M9.2.1
2441787	2014, *Bacillus mycoides* isolate J Request for no Further Testing, DACO: M9.4.1,M9.5.2
2454258	2005, Reference Document: Microbial Diversity of Wild Bird Feathers Revealed through Culture-Based and Culture-Independent Techniques, DACO: M9.2.1
2507400	2015, Rationale for No Further Testing of *Bacillus mycoides* isolate J for effects on nontarget insects, DACO: M9.5.1
2507401	Blibech, I., M. Ksantini, I. Chaieb, B. Jlassi, A. Rhouma, S. Jaoua, and S. Aifa. , 2011, Reference Document: Isolation of entomopathogenic *Bacillus* from a biodynamic olive farm and their pathogenicity to lepidopteran and coleopteran insect pests. , DACO: M9.5.1
2507404	Evans, J.D., and T.N. Armstrong, 2006, Reference Document: Antagonistic interactions between honey bee bacterial symbionts and implications for disease. BMC Ecology 6 (4), 9 pp. (http://www.biomedcentral.com/1472-6785/6/4)., DACO: M9.5.1
2507407	Hillesland, H., A. Read, B. Subhadra, I. Hurwitz, R. McKelvey, K. Ghosh, P. Das, and R. Durvasula, 2008, Reference Document: Identification of aerobic gut bacteria from the Kala Azar vector, *Phlebotomus argentipes*: A platform for potential paratransgenic manipulation of sand flies. Am. J. Trop. Med. Hyg., 79(6): 881–886., DACO: M9.5.1
2507408	Ihssen, J., M.A. Horn, C. Matthies, A. Gößner, A. Schramm, and H.L. Drake, 2002, Reference Document: . N2O-producing microorganisms in the gut of the earthworm *Aporrectodea caliginosa* are indicative of ingested soil bacteria. Appl. Environ. Microbiol. 69: 1655–1661., DACO: M9.5.1

2507414	Podgwaite, J.D., V. D'Amico, R.T. Zerillo, and H. Schoenfeldt, 2012, Reference Document: Bacteria associated with larvae and adults of the Asian longhorned beetle (Coleoptera: Cerambycidae). J. Entomol. Sci. 48 (2): 128–138., DACO: M9.5.1
2507415	Schuch, R., A.J. Pelzek, S. Kan, and V.A. Fischetti. , 2010, Reference Document: 2010 Prevalence of *Bacillus anthracis*-like organisms and bacteriophages in the intestinal tract of the earthworm Eisenia fetida. Appl. Environ. Microbiol. 76: 2286–2294. , DACO: M9.5.1
2543949	2015, Non-Target Plant Study , DACO: M9.8.1,M9.8.2
2454247	2005, *Bacillus mycoides* Isolate "J" General Information on the Organism: Description, Natural Occorence and Mode of Action, DACO: M2.7.1 CBI

3.0 Valeur

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2415428	2014, CER-2012-032EB - Tomato - Early Blight - Evaluation of compounds for management of early blight in tomato, fall 2012., DACO: M10.2.2
2415432	2014, CER-2012-035 - Potato - Late Blight - Evaluation of fungicides for control of potato late blight, 2012., DACO: M10.2.2
2415435	2014, CER-2012-056 - Tomato - Powdery Mildew - Efficacy of CX-10250 Alone and Alternated with Cueva on the Control of Bacterial Speck of Tomatoes, DACO: M10.2.2
2415437	2014, CER-2012-065 - Potato - White Mold - Evaluate CX-10250 for white mold control in potatoes grown in Eastern Washington., DACO: M10.2.2
2415447	2014, CER-2013-015 - Tomato - Late Blight - Efficacy of CX-10250 for Control of Phytophthora infestans (Late Blight) in Tomato Trial DACO: M10.2.2
2415451	2014, CER-2013-044 - Potatoe - Late Blight - Evaluation of fungicide programs for potato late blight control: 2013., DACO: M10.2.2
2415455	2014, CER-2013-052 - Tomato - Early Blight and Late Blight - Fungicide evaluation for early blight and late blight on tomato, 2013, DACO: M10.2.2
2415457	2014, CER-2013-053 - Pepper - Bacterial Leaf Spot - Evaluation of chemicals for controlling bacterial spot on bell pepper 2013, DACO: M10.2.2
2415479	2014, IND-2007-094 - Potato - Early Blight - Evaluation of fungicides to control early blight of potato - Hancock, 2007, DACO: M10.2.2
2415481	2014, IND-2010-226 - Potato Early Blight - Comparison of OMRI listed products for the control of early blight on organic potatoes, 2010., DACO: M10.2.2

2415486	2014, MMP-2010-227 - Potato - White Mold - Control of White Mold in Russet Burbank Potatoes, DACO: M10.2.2
2507387	2014, CER1408 - CER-2014-017 - Evaluate CX-10250 and CX-10470 for Control of Downy Mildew in Spinach, DACO: M10.2.2
2507388	2014, CER1407 - CER-2014-016 - Evaluation of the Efficacy of CX-10250 Alone and in Alternation with Cueva Against Bacterial Speck in Tomatoes, DACO: M10.2.2
2533197	Barry J. Jacobson, 1997, fungicide and biological control alternatives to tpth for cercospora leaf spot control, DACO: 10.2.3
2533199	Barry J. Jacobson, 1999, management of cercospora leaf spot in western North Dakota and Eastern Montana, DACO: 10.2.3

B. Renseignements additionnels pris en compte

i) Renseignements publiés

1.0 Chimie

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2558712	Bargabus-Larson, R.L. and Jacobsen, B.J., 2007. Biocontrol elicited systemic resistance in sugarbeet is salicylic acid independent and NPR1 dependent. Journal of Sugar Beet Research 44(1and2):17-33. DACO M2.7.2
2558713	DiFranco, C., Santini, T., Pisaneschi, G., and Beccari, E. 2005. Insights into the genetic organization of the *Bacillus mycoides* cryptic plasmids pDx14.2 and pSin9.7 deduced from their complete nucleotide sequence. Plasmid 54(2005):288-293. DACO: M2.7.2
2558715	Goodwin, A.E., Roy, J.S., Grizzle Jr., J.M., and Goldsby Jr., M.T. 1994. 1994. *Bacillus mycoides*: a bacterial pathogen of channel catfish. Diseases of Aquatic Organisms 18:173-179. DACO: M2.7.2
2558716	Nakamura, L.K., and Jackson, M.A. 1995. Clarification of the taxonomy of *Bacillus mycoides*. Int. J. of Systematic Bacteriology 45(1):46-49. DACO: M2.7.2
2558718	Daffonchio, D., Borin, S., Frova, G. Gallo, R., Mori, E., Fani, R., and Sorlini C. 1999. A randomly amplified polymorphic DNA marker specific for the *Bacillus cereus* group is diagnostic for *Bacillus anthracis*. Applied and Environmental Microbiology, 65(3):1298-1303. DACO: M2.7.2
2558719	Agata, N., Ohta, M., Arakawa, Y., and Mori, M., 1995. The bceT gene of *Bacillus cereus* encodes an enterotoxic protein. Microbiology 141:983-988. DACO: M2.7.2, DACO: M2.7.2

2558720	Choma, C. and Granum, P.E., 2002. The enterotoxin T (BceT) from *Bacillus cereus* can probably not contribute to food poisoning. FEMS Microbiology Letters 217:115-119. DACO: M2.7.2, DACO: M2.7.2
2558722	Ansell, S.E., Lawton, E.B., Mcrae, S., Mortimer, G., and Cursons R.T. 1980. Endophthalmitis due to *Bacillus cereus*: case report. New Zealand Medical J. 92(663)12-3. DACO: M2.7.2
2558723	Sahu, C., Kumar, K., Sinha, M.K., Venkata, A., Majii, A.B., and Jalali, S. 2013. Review of endogenous endophthalmitis during pregnancy including case series. Int. Opathalmol 33:611-618. DACO: M2.7.2
2558724	Mcintyre, L., Bernard, K., Beniac, D., Isaac-Renton, J.L., and Naseby, D.C. 2008. Identification of *Bacillus cereus* group species associated with food poisoning outbreaks in British Columbia, Canada. Applied and Environmental Microbiology 74(23):7451-7453. DACO: M2.7.2
2581406	Jimenez, G., Udriain, M., Cifutenes, A., Lopez-Lopez, A., Blanch, A.R., Tamames, J., Kampfer, P., Kolso, A-B., Ramon, D., Martinez, J.F., Codoner, F.M., and Roseelo-Mora, R. 2013. Description of *Bacillus toyonensis* sp. *nov.*, a novel species of the *Bacillus cereus* group, and pairwise genome comparisons of the species of the group by means of ANI calculations. Systematic and Applied Microbiology 36:383-391. M2.7.2
2581407	Gruinebretiere, M-H, Auger, S., Galleron, H., Contzen, M., De Sarrau, B., De Buyser, M-L., Lamberet, G., Fagerlund, A., Granum, P.E., Lereclus, D., De Vos, P., Nguyen-The, C., and Sorokin, A. 2013. *Bacillus cytotoxicus* sp. nov. is a novel thermotolerant species of the Bacillus cereus group occasionally associated with food poisoning. Int. J. of Systematic and Evolutionary Microbiology 63:31-40. DACO: M2.7.2
2581408	Jung, M-Y., Paek, W.K., Park I-S., Han, J-R., Sin, Y., Paek, J., Rhee, M-S., Kim, H., Song, H.S., and Chang, Y-H. 2010. *Bacillus gaemokensis* sp. nov., isolated from forshore tidal flat sediment from the Yellow Sea. The J. of Microbiology. 48(6):867-871. DACO: M2.7.2
2581411	Jung, M-Y, Kim, J-S., Paek, W.K., Lim, J., Lee, H., Kim, P. I., Ma, J.Y., Kim, W., and Chang, Y-H. 2011. *Bacillus manliponensis* sp. nov., a new member of the *Bacillus cereus* group isolated from foreshore tidal flat sediment. The J. of Microbiology 49(6):1027-1032. DACO: M2.7.2

2.0 Environnement

Numéro de document de l'ARLA	*Référence*
2558715	Goodwin, A.E., Roy, J.S., Grizzle Jr., J.M. and Godlsby Jr., M.T., 1994. *Bacillus mycoides*: a bacterial pathogen of channel catfish. Diseases of Aquatic Organisms 18:173-179. DACO: M2.7.2, DACO: M2.7.2
2598389	2006, US EPA report R143131, DACO: M12.5